

Série A, N° 3869

N° d'Ordre :

4720

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS-SCIENCES PHYSIQUES

PAR

Annie DIARA

PREMIÈRE THÈSE

Structure du Darutoside

DEUXIÈME THÈSE

Propositions données par la Faculté

Soutenues le 27 Mars 1962 devant la Commission d'Examen

MM. NORMAND

Président

LEDERER

M. JULIA

} Examineurs

Série A, N° 3869

N° d'Ordre :

4720

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS-SCIENCES PHYSIQUES

PAR

Annie DIARA

PREMIÈRE THÈSE

Structure du Darutoside

DEUXIÈME THÈSE

Propositions données par la Faculté

Soutenues le 27 Mars 1962 devant la Commission d'Examen

MM. NORMAND

Président

LEDERER

M. JULIA

} Examineurs

PROFESSEURS

Doyen M. ZAMANSKY

G. JULIA	T Analyse supérieure et Algèbre supérieure	LEDERER	T Chimie biologique
DE BROGLIE	T Théories physiques	Mme DUBREIL	T Mathém. (Agrégation)
PRENANT	T Anatomie et Histologie comparées	Mme LELONG	T Mathématiques (E.N.S.)
GRASSE	T Evolution des êtres organisés	BELLAIR	T Géologie (S.P.C.N.)
PREVOST	T Chimie organique	COTTE	T Physique électricité
CHAUDRON	T Chimie appliquée	DUBOIS J.E.	T Chimie organique
WYART	T Minéralogie et Cristal.	LAMOTTE	T Zoologie (E.N.S.)
TEISSIER	T Zoologie	MICHEL A.	T Chimie Minérale (Orsay)
MANGENOT	T Biologie Vég. (Orsay)	OLMER	T Énergie générale
AUGER	T Physique quantique et Relativité	ROUAULT	T Électricité (Orsay)
MONNIER	T Physiologie Générale	GAUTHIER	T Mécanique appliquée
PIVETEAU	T Paléontologie	BARCHIEWITZ	T Chimie Physique
ROCARD	T Physique (E.N.S.)	BROSSEL	T Physique atomique
CARTAN	T Mathématiques (E.N.S.)	BUSER	Physiologie comparée
LAFFITTE	T Chimie générale	CAMUS	Physiologie Vég. BMPV
HAARD	T Géométrie supérieure	CASTAING	T Physique (Orsay)
COULOMB	T Physique du Globe	CURIE	T Minéral. et Cristallog.
Mlle COUSIN	T Biologie Animale (SPCN)	MOYSE	T Physiologie Vég. (Orsay)
CHRETIEN	T Chimie minérale	NOIROT	Evolution des Êtres Org.
DRACH	T Zoologie	PANNETIER	T Chimie générale (Orsay)
KASTLER	T Physique (E.N.S.)	POSSOMPES	T Zoologie
EPHRUSSI	T Génétique	PULLMANN	T Chimie théorique
RIVIERE	T Géologie SPCN et sédim.	TEILLAC	T Physique Nucl. et Radio-activité
GAUTHERET	T Biologie Vég. (P.C.B.)	TONNELAT	T Biologie Physico-chim.
LUCAS R.	T Recherches Physiques	VILLE	T Écométrie
THOMAS A.	T Biologie cellulaire	WILLEMART	T Chimie (P.C.B.)
ARNULF	T Optique appliquée.	DODE	T Chimie (Orsay)
MORAND	T Physique Enseignement	FREYMANN	T Recherches Physiques
SOLLEILLET	T Physique (P.C.B.)	GUINOCHE	T Biol. Vég. SPCN (Orsay)
FORTIER	T Mécanique exp. des Fluides	ROLLET	T Chimie (P.C.B.)
DANION	T Astronomie	Mlle JOSSEN	T Chimie S.P.C.N.
PETIT	T Biologie maritime	CHEVALLEY	T Géométrie algébrique et théorie des groupes
QUENEY	T Météorologie et dynamique atmosphérique	ARNOULT	T Electronique (Orsay)
GALLIEN	T Embryologie	CHAPELLE	T Physique (Orsay)
EICHHORN	T Botanique	DELLANGE	T Mathématiques (Orsay)
DE CUGNAC	T Biologie Végétale (SPCN)	DENY	T Mathématiques Gén. Orsay
Mlle CAUCHOIS	T Chimie Physique	GERMAIN	T Mécan. théor. des fluides
THIELLER	T Physique du Globe	LUCAS G.	T Géologie
L'HERITIER	T Biologie Générale (Orsay)	ALLARD	T Chimie Physique
GRIVET	T Radioélectricité (Orsay)	BERTHELOT	T Phys. Fondamentale des Hautes Energies (Orsay)
PONCIN	T Mécanique Générale	BRICART	T Météorologie et phys. de l'Atmosphère.
DUBREIL	T Arithmétique et théorie des Nombres	Mme ALBE-FESSARD	Psychophysiologie
QUELET	T Chimie Organique	FRIDEL	Physique des Solides (Ors)
CAGNIARD	T Géophysique appliquée	M. JULIA	Études des Moléculaires naturelles complexes
CHAMPETIER	T Chimie macromoléculaire	LENDER	T Biol. Animale (SPCN) Orsay
CUVILLIER	T Micropaléontologie	MAGAT	Physico-chimie des radio-éléments
JUNG	T Pétrographie	Mlle QUINTIN	T Electrochimie
TRILLAT	T Microscopie et diffrac-tion électronique	MONOD	T Chimie du métabolisme
WIEMANN	T Chimie organique et struc.	BENOIT	T Physiol. Anim. (Orsay)
JACQUINOT	T Spectroscopie et physique céleste (Orsay)	DE POSSEL	T Analyse numérique
VASSY	T Physique de l'atmosphère	CHARLOT	T Chimie analytique
DESTOUCHES	T Théories Physiques	HAUSSINSKY	T Radiochimie
AMIEL	T Chimie générale	LEMEE	T Physiol. Vég. BMPV (Orsay)
HOCART	T Minéralogie et Cristallog.	GUERIN	T Chimie M.P.C. (Orsay)
J.P. MATHIEU	T Physique (Optique)	CHATELET M.	T Chimie (P.C.B.)
COUTEAUX	T Biologie animale (P.C.B.)	JEAN	T Physique Nucléaire (Orsay)
NAY	T Zoologie (Orsay)	MATTLER	T Physique S.P.C.N.
CROQUET	T Théorie des fonctions et Topologie	MICHEL L.	Phys. Théor. des lites
FELDMANN	T Biologie Végétale marine	BERGERARD	Energies (Orsay)
GUINIER	T Physique des Solides (Orsay)	BOUSSIÈRES	Zoologie (Orsay)
JOST	T Physiologie comparée	Mme COUTURE	Electronique (Orsay)
FORTEY	T Calcul des Probabilités et Physique mathématique	ELLENBERGER	Chimie des Radioéléments (Orsay)
SCHWARTZ	T Calcul diff. et intégral	FRANC	Thermodynamique et Méc. Physique
CHOUARD	T Physiologie Végétale	SCHNELL	Géologie appl. s/le terr.
MALAYARD	T Aviation (Techn. Aéronaut.)	STOLKOWSKI	Biol. Animale (P.C.B.)
BRELOT	T Calcul diff. et intégral	ACHER	Botanique tropicale (Orsay)
NORMANT	T Synthèse organique générale	BAUDOUIN	Physiologie générale
BENARD	T Chimie Minérale	BEAUMONT	Chimie Biol. (Orsay)
BUVAT	T Botanique (E.N.S.)	BLAMONT	Biologie animale P.C.B.
DUGUE	T Statistiques Mathématiques	BOURREAU	Biologie animale SPCN
SOULAIRAC	T Psychophysiologie	CURIE D.	Géophysique Ionosphère
ULRICH	T Physiologie Végétale	DURAND-DELGA	Botanique
MARECHAL	T Optique théorique et Appl.	HELLER	Physique (M.G.P.)
KIRKMAN	T Théories Chimiques	TORTRAT	Géologie
CHADEFAUD	T Botanique	CAILLEUX	T Chimie organique (Orsay)
Mlle LE BRETON	T Physiologie de la nutri.	MAGNAN	Physiologie végétale
SALEM	T Mathématiques générales	DAUDEL	Calcul des Probabilités
LELONG	T Appl. de l'analyse à la géométrie	Mlle FOURCHOY	Géologie (S.P.C.N.)
DEVILLERS	T Anatomie et Histologie Comp.	Mme CHOQUET-BRUHAT	T Physique (S.P.C.N.)
EHRESMANN	T Topologie Algébrique	Mlle VEIL	T Mécanique ondulatoire appl. à la Chim. Théor. et à la Phys. Nucléaire
FRANCON	T Physique (S.P.C.N.)	LWOFF	Biol. Végétale (SPCN)
GLANGEAUD	T Géographie phys. et Géologie dynamique	SIESTRUNK	T Méc. Analytique et Méc. céleste
GODEMENT	T Mathématiques (M.P.C.)	LACOMBE	Physiologie Générale
PISOT	T Tech. Mathém. de la Phys.	BROCHARD	T Microbiologie
ROCH	T Géologie	CABANNES	T Mécan. Phys. et Expér.
SCHATZMAN	T Astrophysique	LESEUR	T Métallur. des métaux Nucl.
TERMIER	T Paléontologie stratig.	MAZET	T Physique P.C.B. (Orsay)
ZAMANSKY	T Mathématiques générales	CAIRE	T Mécanique générale
LENNUIER	T Physique (M.G.P.)	COMOLET	T Mathématiques MPC (Orsay)
RIZET	T Génétique (Orsay)	CORABOEUF	T Mécanique générale (Orsay)
ROUTHIER	T Géologie appliquée	DELLOUE	Géographie phys. et Géol.
Mme TONNELAT	T Physique Théorique	GORENFLOT	Dynamique
DIXMIER	T Mathématiques (M.P.C.)	HOULLON	Mécanique des Fluides
SOUCHAY	T Chimie générale	LILLIEN J.	Physiologie Animale
AGRAIN	T Electrotechnique gén.	MALGRANGE	Physique de l'exosphère
BRUSSET	T Chimie systématique	OLIVIER	Botanique II (Orsay)
M. LEVY	T Physique théorique des hautes énergies (Orsay)	NOZERAN	Biologie Animale P.C.B.
Mme CHAIX	T Chimie biologique	BLANC-LAPIERRE	Chimie P.C.B.
Mme HUREL-PY	T Biologie Végétale (PCB)		Tech. Math. de la Phys.
PIAUX	T Chimie (M.P.C.)		Antropologie
BRUN	T Mécan. théorique des Fluides		T Botanique II (Orsay)

Ce travail a été effectué à l'Institut de Biologie physico-chimique, dans le service de Chimie des Substances Naturelles, dirigé par Monsieur le Professeur Léderer, et dans l'Institut de Chimie des Substances Naturelles de Gif-sur-Yvette, également dirigé par Monsieur le Professeur Léderer.

Je suis heureuse de présenter à Monsieur Léderer l'expression de ma gratitude pour les conseils qu'il m'a prodigués et pour sa constante bienveillance à mon égard.

J'exprime ma reconnaissance à Monsieur J. Pudles (Département de Biochimie de l'Université de Médecine de Sao-Paulo) qui a guidé mes premiers pas dans la recherche et dont les conseils et l'aide désintéressée me sont toujours présents à la mémoire.

Je ne remercierai jamais suffisamment Madame C. Asselineau (chargée de recherches, Institut de Chimie Biologique de Toulouse). Elle a développé en moi le sens critique et le raisonnement, je lui dois d'avoir poursuivi et achevé ce travail. Qu'elle trouve ici l'assurance de mon respect et de ma profonde affection.

J'adresse à Monsieur Fetizon (Maître de conférences à l'Ecole Polytechnique de Paris) mes plus sincères remerciements pour ses judicieux conseils et son interprétation des spectres infrarouges de l'isodarutigénol-B.

Je remercie Monsieur le Professeur H. Normant d'avoir bien voulu accepter la présidence de mon jury, je remercie également Monsieur le Professeur M. Julia qui a bien voulu en faire partie.

Je remercie particulièrement Madame S. Bory pour sa générosité et son amitié, lors de travaux en commun sur l'acide pimérique et au cours de la rédaction de ce travail.

Je remercie Mademoiselle D. Bogdanowski pour son aide précieuse lors de l'extraction de l'acide pimérique et du darutoside.

Je remercie vivement Monsieur P. Laszlo, dont la collaboration amicale a été indispensable pour la détermination de la structure de l'isodarutigénol-B.

Enfin, je tiens à remercier ici tous mes camarades de laboratoire et en particulier Monsieur D. Mercier dont l'attitude très amicale a toujours facilité mes conditions de travail.

INTRODUCTION

Siegesbeckia orientalis L. est une composée de la série des astéroidées originaire d'Ethiopie, répandue au Japon, à Madagascar, en Australie et dans la presqu'île du Dekkan.

Linné la place à la tête d'un genre particulier qui est celui des Siegesbeckiées. Le nom de *Siegesbeckia* lui fut donné par Linné, en hommage au médecin allemand Siegesbeck.

Un mémoire dû au médecin colonial C. Daruty de Grandpré (1), datant de 1888 et intitulé : "Contribution à l'étude de la matière médicale de l'île Maurice. Etude de l'herbe de Flacq, ou herbe grasse, guérit vite, herbe divine, *Siegesbeckia orientalis* L.", nous donne de curieux renseignements sur cette plante.

Introduite à l'île Maurice au XIX^e siècle dans le quartier de Flacq, elle y fût appelée "herbe de Flacq" ; parce que ses feuilles sont poisseuses au toucher, elle porte à l'île Bourbon les noms de "colle colle et herbe grasse".

Elle se présente sous l'aspect d'une plante de 80 cm de hauteur, qui pousse dans les régions humides et effectue sa floraison après la saison des pluies, où elle atteint 1 mètre de hauteur. L'extrait vert des feuilles sert de tous temps à de nombreuses préparations médicinales ; il existe des formules de tisanes, sirops, onguents, décoctions et teintures de *Siegesbeckia*.

Cicatrisante et dépurative, telle semble être l'action indéniable de la plante, mais elle fut considérée - et l'est encore par les indigènes - comme une panacée universelle ; aussi ne nous étonnons pas des dénominations telles que "herbe divine ou guérit vite" qui la caractérisent encore.

Il semble que les premières recherches soient dûes à un élève en pharmacie E. Vinson qui décela le premier, en 1855, la présence d'un principe amer, soluble dans l'eau qu'il pensa être responsable de l'activité de la plante.

En 1885, L. Auffray isole un principe cristallin de l'extrait aqueux des feuilles de *Siegesbeckia orientalis* qu'il nomme "darutine" en hommage au médecin colonial C. Daruty de Grandpré déjà cité. Par hydrolyse sulfurique de la darutine, il isole une substance résinifiée et du glucose.

Il faut attendre 1940 pour que l'on s'intéresse à nouveau à la darutine. Bochra Farag Khalil, dans une thèse de pharmacie à Strasbourg (2) expose le résultat de ses recherches concernant "Satriko Aza Marartra" qui n'est autre que *Siegesbeckia orientalis* selon l'appellation malgache.

Par extraction aqueuse des feuilles de *Siegesbeckia orientalis*, il isole un principe amer fondant à 230-250° dont l'hydrolyse enzymatique avec l'émulsine fournit du glucose. Il ne poursuit pas plus avant ses investigations.

A notre connaissance, aucune autre recherche concernant la darutine ou son aglycone ne fut faite jusqu'à ce jour.

Dans le présent exposé, nous décrivons le résultat de nos recherches concernant la darutine. Etant donné le caractère glucosidique de cette substance, nous l'avons appelée *darutoside*. Ni le darutoside, ni son aglycone ne présentent d'activité biologique ; ils ne seraient donc pas responsables des propriétés curatives de *Siegesbeckia orientalis*.

Nous avons divisé notre exposé en les chapitres suivants :

Généralités sur les diterpènes ;

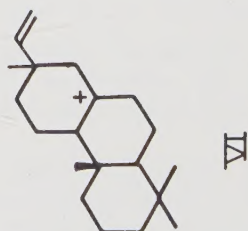
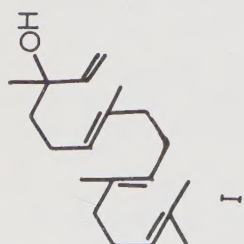
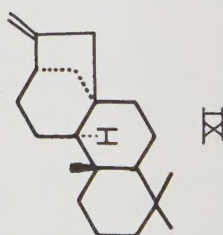
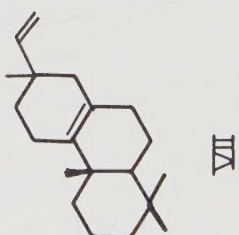
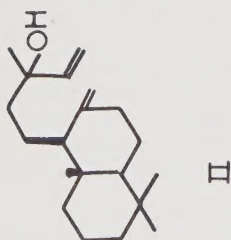
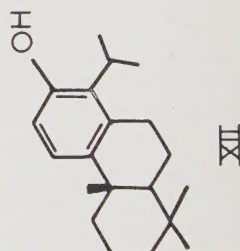
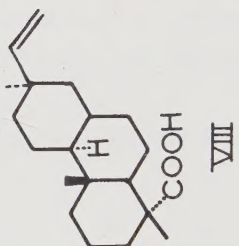
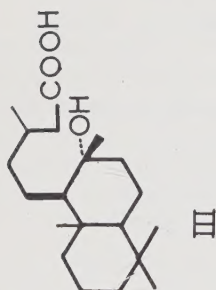
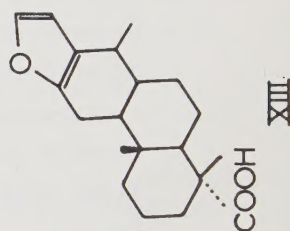
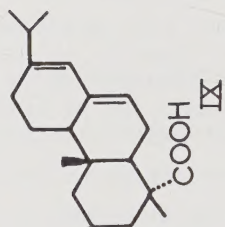
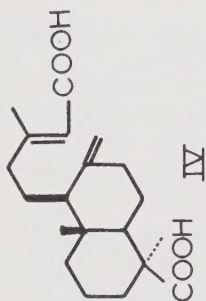
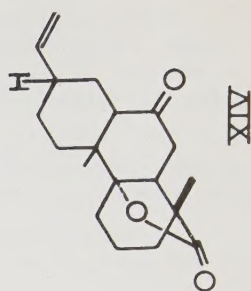
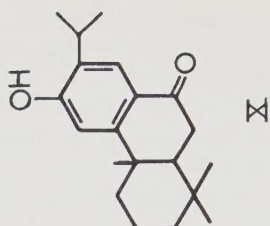
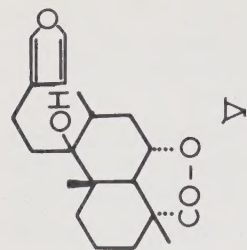
Techniques utilisées ;

Etude de la structure du darutigénol ;

Etude de la structure des isodarutigénols B et C ;

Résumé ;

Exposé de quelques résultats particuliers obtenus au cours de ce travail.



GÉNÉRALITÉS SUR LES DITERPÈNES

Les diterpènes sont des corps en C_{20} qui constituent un sous-groupe de la série des terpènes.

Ils sont définis au point de vue squelette carboné par la règle isoprénique (3) (4). Ils seraient formés à partir d'un précurseur aliphatique : le géranyl-linalol (I) ; celui-ci donnerait par une première cyclisation le manool (II) et la série des diterpènes bicycliques du type séco-pimarane tels que : l'acide labdanolique (III), l'acide agathique (IV) et la marrubine (V). La probabilité de cette hypothèse se trouve renforcée par la découverte du géranyl-linalol dans une fraction d'huile essentielle d'essence du jasmin (5).

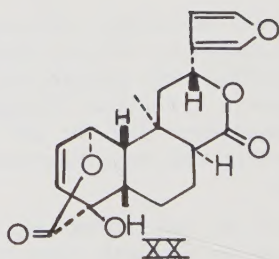
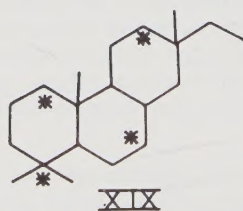
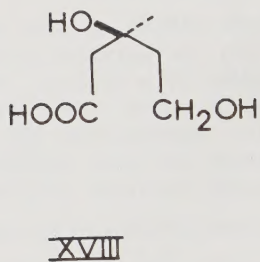
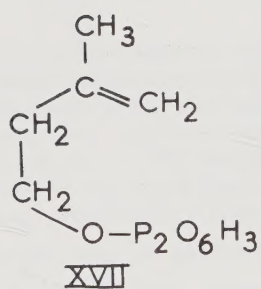
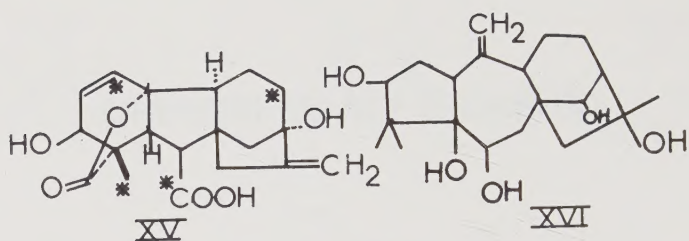
Le manool donnerait par cyclisation des dérivés du type pimarique (VI).

La cyclisation du manool par des moyens chimiques a été effectuée par S. Bory et C. Asselineau (6) qui ont obtenu un Δ^8 pimariadiène (VII) ; les conditions acides de la réaction sont sans doute cause de la présence de la double liaison en position tétra-substituée.

Les diterpènes présentent des degrés d'oxydation variés dans leur molécule ; on y trouve des fonctions alcools, phénols, acides, lactones, furannes.

La plupart des diterpènes obéissent à la règle isoprénique, c'est-à-dire qu'on peut les considérer comme constitués de 4 molécules d'isoprène, soit présentant un enchaînement régulier comme dans les acides pimariques (VIII), soit un enchaînement irrégulier comme dans l'acide abiétique (IX), le sugiol (X), le phyllocladène (XI) et les dérivés du même type, où la chaîne latérale, après avoir subi une transposition de Wagner-Meerwein, s'est cyclisée.

Mais à côté de ces composés, on a découvert ces dernières années des diterpènes dans le squelette desquels on n'observait plus la séquence de quatre molécules d'isoprène ; rappelons que le premier composé pour lequel on ait soupçonné ceci est le sesquiterpène érémodiphilone (7) dont la structure a été complètement élucidée par Djerassi (8). Dans les cas les plus simples, on assiste à une migration 1, 2, des radicaux méthyles ou isopropyles : ainsi le totarol (XII), les acides vouacapénique et vinhaticoïque (XIII) et la rosénonolactone (XIV).



Si dans ces composés la filiation apparaît évidente avec les terpènes normaux, par contre il est difficile de rattacher à première vue, à une série connue, des corps tels que l'acide gibbérélique (XV)⁽¹⁾ ou les grayanotoxines (XVI) isolées récemment par des auteurs japonais (9).

C'est là qu'apparaît toute l'importance des hypothèses de biosynthèse et des travaux qu'elles ont entraînés.

La biosynthèse des terpènes et des stérols s'effectue à partir d'une unité en C₂. Ceci a été mis en évidence par K. Bloch dans la biosynthèse du cholestérol à partir de l'acide acétique marqué sur un de ses deux carbones (10) (11).

Il est maintenant connu que le composé intermédiaire entre l'acide acétique et les composés terpéniques est un ester phosphorique en C₅, apparenté à l'isoprène : l'isopentényl-3-pyro-phosphate (XVII).

La découverte de l'acide mévalonique (XVIII) et l'élucidation de sa structure (12) ont permis de mettre en évidence son intervention dans la biosynthèse des terpènes (13).

Pour les diterpènes, les expériences ont été conduites sur des produits extraits de champignons, ceux-ci constituent un matériel de choix, car ils croissent rapidement dans des conditions bien déterminées, et on peut en isoler de nombreux métabolites, ce qui permet de saisir plus facilement les étapes intermédiaires de la biosynthèse.

C'est Arigoni, d'une part, et Birch et Coll. de l'autre (14), qui ont étudié la biosynthèse de la rosénonolactone dont la structure avait été élucidée par Robertson et Coll. (15).

Si on cultive le champignon dont est extraite la rosénonolactone dans un milieu contenant de l'acide mévalonique marqué sur le carbone 2, on observe une bonne incorporation. Le produit obtenu est dilué avec du matériel non radioactif et dégradé systématiquement en produits déjà isolés par Robertson.

On a pu localiser l'emplacement dans la rosénonolactone des quatre atomes de carbone marqués qui proviennent de quatre molécules d'acide mévalonique (XIX).

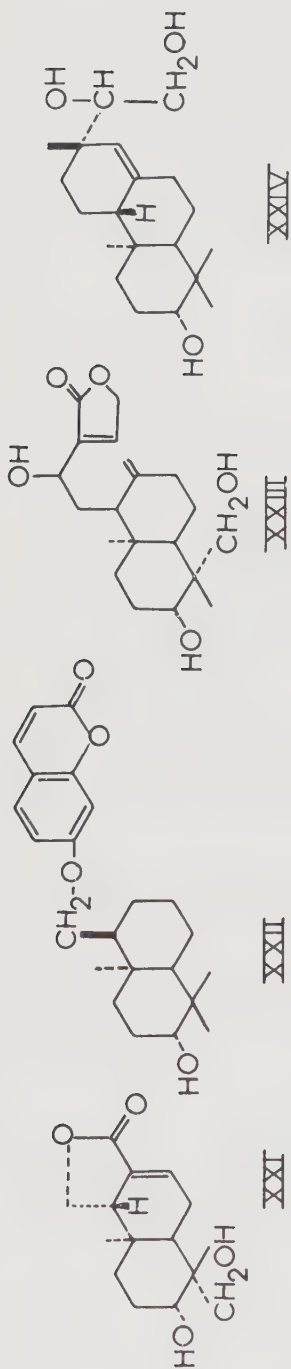
Ce résultat très important confirme les hypothèses qui rattachaient ce genre de composés aux terpènes normaux. La cyclisation doit s'effectuer de la même façon que pour les autres diterpènes ; il y a seulement migration lors de la cyclisation, du méthyle de la position 10 à la position 9. On explique ainsi la biogénèse de la colombine (XX)⁽²⁾ (16).

Un composé n'a pas forcément le même arrangement carboné que le précurseur qui lui a donné naissance, car tout dépend du mécanisme par lequel s'effectue le passage de l'un à l'autre.

Rappelons que la cyclisation du squalène en lanostérol implique la migration des méthyles de 8 en 14 et de 14 en 13 (17).

(1) La position α ou β du groupement lactonique restant encore à préciser.

(2) Formule XX ou son énantiomère.



De la même façon, on a rattaché l'acide gibbérellique (XV) aux diterpènes, bien qu'il soit en C_{19} et possède un squelette perhydrofluorénique tout à fait inattendu. Sa structure a fait l'objet de nombreux travaux, citons ceux de Grove en particulier (18).

La biosynthèse a été étudiée par Birch et Coll. (19) et dans les mêmes conditions que pour la rosénonolactone, l'acide gibbérellique provenant lui aussi d'un champignon.

La pleuromutiline diterpène complexe extrait d'un champignon et qui est étudié par Arigoni (20) provient aussi de quatre molécules d'acide mévalonique.

Un fait très intéressant dans cette série, et qui constitue une originalité commune à quelques sesquiterpènes et diterpènes, est de posséder la configuration absolue des cycles A et B inverse de celle des triterpènes et stérols naturels. Citons parmi les sesquiterpènes : l'irésine (XXI) (21) et le farnésiférol-A (XXII) (22), parmi les diterpènes, l'andrographolide (XXIII) (23), le darutigénol (XXIV) (24) et le cafestol (XXV) (25).

Les diterpènes précités ont un hydroxyle en position 3, alors que les autres diterpènes de configuration normale n'en possèdent pas, ce qui avait conduit à l'hypothèse suivante formulée par Cocker et Halsall (26) : la cyclisation des diterpènes se ferait par l'intermédiaire d'un système enzymatique complètement différent de celui par lequel s'effectue celle des triterpènes et des stérols ; le fait que l'on n'eût pas jusqu'ici rencontré côte à côte de diterpènes et de triterpènes dans une plante appuyait cette hypothèse.

La découverte des diterpènes de la série inverse amena ensuite Djerassi (27) à formuler l'hypothèse selon laquelle l'enzyme qui oxyde et cyclise de tels diterpènes, aurait une spécificité inverse de celle de l'enzyme qui cyclise le squalène : encore faudrait-il qu'il y ait deux enzymes de spécificité différente pour les diterpènes normaux et ceux de la série inverse (28).

Mais aujourd'hui de telles hypothèses sont remises en question : en effet, les acides épéruique (XXVI) (29), copalique (XXVII) (30) daniellique (XXVIII) (31) et polyalthique (XXIX) (32) n'ont pas d'hydroxyle en 3 et cependant possèdent la configuration inverse ; d'après de récents travaux (33) (34), il en est de même pour le stéviol (XXX). Notons que les alcaloïdes diterpéniques du *Garra* ont aussi cette configuration (XXXI) (35).

De plus, on connaît l'acide cassaique (XXXII) dont la configuration est normale et qui a un hydroxyle en 3 (36).

TECHNIQUES UTILISÉES

METHODES DE SEPARATION

CHROMATOGRAPHIE -

La chromatographie par adsorption sur colonne d'alumine ou de trisilicate de magnésium (37) (38) nous a permis de purifier nos produits et de les obtenir à l'état cristallisé. Les méthodes que nous avons employées ont été décrites dans de nombreux ouvrages (39).

L'emploi des adsorbants précédemment cités ne permet pas une bonne séparation des hydrocarbures ; nous avons chromatographié ceux-ci sur oxyde de fer préparé selon Glemser et Coll. (40).

Pour la chromatographie en phase gazeuse, nous avons employé l'appareil Pye-Argon Chromatograph, avec comme phase stationnaire une colonne de célite contenant 5 % de graisse de silicone Dow-Corning 550 et, comme phase gazeuse, l'argon ; la détection des substances dans cet appareil se fait avec un détecteur à ionisation dont la grande sensibilité permet de détecter des quantités de produit de l'ordre de 500 γ .

Nous avons obtenu d'excellentes séparations entre des substances qui ne différaient que par la position d'une double liaison.

Nous nous sommes inspirés pour les conditions de passage de ces substances d'un article de Eglinton et Hamilton (41) sur la séparation de produits naturels.

DISTILLATION -

Pour la distillation de petites quantités de substances, nous avons employé un tube à boules (42).

TECHNIQUES ANALYTIQUES -

Les microdosages de carbone et d'hydrogène, d'azote (selon Dumas), de méthoxyle (selon Zeisel) et les dosages de C-méthyle (selon Kuhn-Roth), ainsi que les microdéterminations de poids moléculaire (selon Rast) ont été

effectués dans le laboratoire de micro-analyse de la CIBA (Bâle) (directeur Dr. Gysel) et de Firmenich (Genève).

Les dosages d'acidité ont été faits sur des échantillons de l'ordre de 3 mg de substance, à l'aide d'une ultra-microburette (Gilmont, New-York) : cette burette indique au millimètre cube près le volume de la solution écoulee ; elle a une capacité de 1 centimètre cube. L'extrémité de la burette plonge dans la solution à titrer, agitée par un courant d'azote. Le titrage est réalisé à l'aide d'une solution de potasse éthanolique et par rapport à l'acide benzoïque pur en présence de phénol-phtaléine.

Les dosages de la fonction α glycol ont été effectués suivant la méthode de Fleury et Lange (43) sur des quantités de substance de l'ordre de 20 mg.

Réactions colorées. Le tétranitrométhane (T.N.M.) donne avec les composés insaturés une coloration jaune due à une réaction d'addition (44) ; toutefois, les doubles liaisons conjuguées avec un carboxyle ou un carbonyle ne réagissent pas avec ce réactif et certaines doubles liaisons peu actives donnent de faibles colorations ; aussi, emploie-t-on le réactif en solution chloroformique diluée afin de rendre plus perceptible la coloration. C'est cette dernière méthode que nous avons employée.

Les points de fusion ont été déterminés à l'aide d'un appareil de Kofler qui donne des températures corrigées.

Nous avons mesuré les pouvoirs rotatoires avec un polarimètre de Hilger (raie D de la lampe à vapeur de sodium). Nous avons utilisé un tube de 1 dm de long.

Les spectres ultraviolets ont été mesurés au laboratoire avec un spectrophotomètre Jobin et Yvon. Pour l'interprétation de ces spectres, nous nous sommes référés à l'ouvrage de Gillam et Stern (45).

Les spectres infrarouges ont été mesurés avec un appareil de Baird par Madame Houelle au laboratoire de spectrographie infrarouge de la Faculté de Pharmacie de Paris (directeur, Professeur Guy).

Les spectres de l'acétate de l'isodarutigénol-B et de l'isodarutigénol-B lui-même, ont été faits sur appareil de Perkin-Elmer n° 21 et interprétés par Monsieur Fétizon (Maître de conférences à l'Ecole Polytechnique de Paris).

Les spectres de résonance magnétique nucléaire (R.M.N.) ont été effectués pour le darutigénol et l'isodarutigénol-C au laboratoire du Docteur Shoolery (Varian Associates Palo Alto, Cal.).

Les spectres de R.M.N. du diacétate d'isodarutigénol-B, du triacétate d'isodarutigénol-C et du nor-darutène ont été faits au laboratoire de Physique Nucléaire de la Faculté des Sciences d'Orsay (Paris) (directeur Professeur Grivet) par Monsieur P. Laszlo, avec un spectrophotomètre de haute résolution Varian V. 4300B opérant à la fréquence de 60 mégacycles ; la position des raies a été repérée par rapport à la raie méthylrique du tétraméthylsilane et exprimée en cycles par secondes.

La courbe de dispersion rotatoire de la nor-cétone du darutigénol a été faite au laboratoire du professeur Djerassi (Université de Stanford, Cal.) et interprétée par comparaison avec des produits déjà mesurés dans ce laboratoire (46).

EXPOSÉ DE NOS PROPRES TRAVAUX
PARTIE THÉORIQUE

CHAPITRE I

STRUCTURE DU DARUTOSIDE

Le Darutoside a été extrait à partir de *Siegesbeckia orientalis*.

La plante séchée est broyée, puis délipidée par l'éther de pétrole et épuisée par l'alcool. Après défécation des extraits alcooliques par la chaux, on isole le glucoside brut. Par cristallisation dans l'alcool absolu, on obtient le darutoside $C_{26}H_{44}O_8$, F 248-250°, $[\alpha]_D = -37^\circ$.

Une chromatographie d'adsorption sur acide silicique ainsi qu'une chromatographie de partage selon A. Stoll et Coll. (47) ont montré l'homogénéité du darutoside.

Le spectre ultra-violet du darutoside ne montre pas d'absorption notable au-dessus de 220 m μ ; son spectre infrarouge présente une forte bande hydroxyle dans la région de 3 400 cm^{-1} ; il n'y a pas de bande carbonyle (vers 1 700 cm^{-1}).

L'acétylation du darutoside par l'anhydride acétique en présence de pyridine conduit à un hexacétate, F = 91-93°, $C_{38}H_{56}O_{14}$; le spectre infrarouge de cette substance ne montre pas de bande hydroxyle dans la région de 3 400 cm^{-1} , mais une bande carbonyle à 1 730 cm^{-1} et la bande acétyle à 1 250 cm^{-1} .

Le traitement de l'hexacétate de darutoside par l'acide perbenzoïque a donné un époxyde F = 118-120°, $C_{38}H_{56}O_{15}$, $[\alpha]_D = -28^\circ$.

L'hydrolyse chimique par l'acide sulfurique en milieu hydro-alcoolique donne du D-glucose et trois substances que nous avons appelées suivant leur ordre d'élution sur colonne : isodarutigénol-A, isodarutigénol-B et isodarutigénol-C. Des études ultérieures ont montré que la substance improprement appelée isodarutigénol-A est, en fait, un mélange de plusieurs produits.

L'hydrolyse enzymatique par les enzymes spécifiques des β glucosides, scinde le darutoside en D-glucose et en un aglycone cristallin, appelé Darutigénol.

CHAPITRE II

IDENTIFICATION DU D-GLUCOSE

Nous avons identifié le D-glucose par sa rotation, $[\alpha]_D = + 53^\circ$ (dans l'eau après mutarotation) par chromatographie sur papier, par la préparation d'un penta-acétate, $F = 130^\circ$, d'une phénylosazone, $F = 210^\circ$, et du gluconate de potassium $F = 180^\circ$ (pas de dépression de point de fusion en mélange avec les dérivés authentiques).

CHAPITRE III

ÉTUDE DU DARUTIGÉNOL

Le darutigénol se présente sous forme de paillettes incolores $F = 170^\circ$, $[\alpha]_D = -11^\circ$.

Les analyses élémentaires, jointes aux résultats concernant le poids moléculaire donné par la méthode de Rast, sont en faveur d'une formule brute $C_{20}H_{34}O_3$.

Le spectre ultraviolet du darutigénol ne présente aucune absorption notable au-dessus de $220\text{ m}\mu$; son spectre infrarouge possède une forte bande hydroxyle dans la région de $3\,400\text{ cm}^{-1}$; il n'y a pas de bande carbonyle dans la région de $1\,700\text{ cm}^{-1}$.

NATURE DES ATOMES D'OXYGENE DU DARUTIGENOL -

La benzylation du darutigénol par le chlorure de benzoyle dans la pyridine a donné un tribenzoate $C_{41}H_{46}O_6$, $F = 83^\circ$, $[\alpha]_D = -7^\circ$.

Nous n'avons pu obtenir de triacétate cristallisé du darutigénol, quelque méthode d'acylation que nous employions : soit anhydride acétique dans la pyridine, soit chlorure d'acétyle dans la pyridine.

Le spectre infrarouge du triacétate de darutigénol révèle la présence d'une très faible bande hydroxyle ; par saponification, ce produit redonne uniquement du darutigénol.

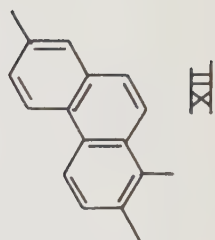
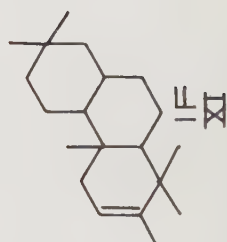
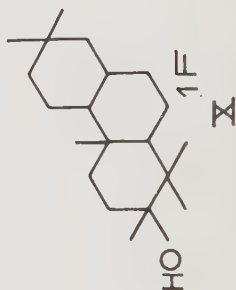
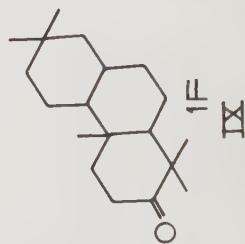
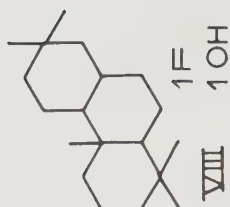
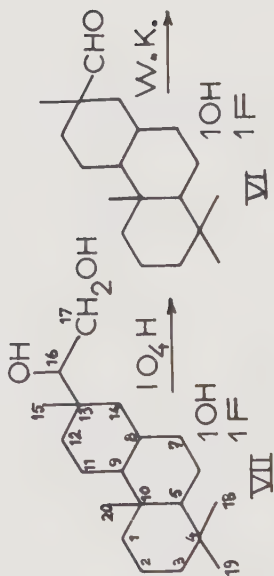
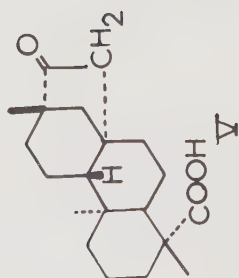
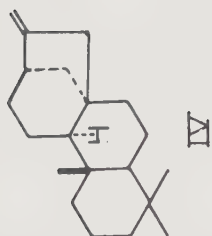
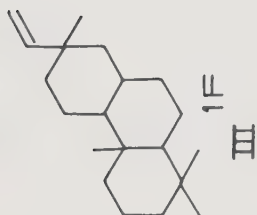
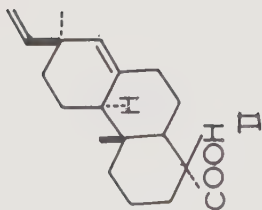
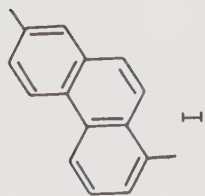
Ces essais prouvent la présence de trois hydroxyles dans le darutigénol.

SQUELETTE CARBONE DU DARUTIGENOL -

La connaissance de la formule brute et du poids moléculaire donné par la méthode de Rast, ainsi que la mise en évidence de trois hydroxyles et d'une double liaison, permettent d'envisager une formule diterpénique tricyclique.

Cette hypothèse a déterminé le choix des techniques à employer pour l'étude de la structure du darutigénol.

Nous avons appliqué au darutigénol la méthode de déshydrogénation, qui consiste à chauffer la substance avec le selenium ou le palladium sur charbon, pour obtenir un hydrocarbure aromatique (49).



La déshydrogénation du darutigénol donne le pimanthrène (1,7, diméthyl-phénanthrène) (I) $C_{16}H_{14}$, $F = 85^\circ$, picrate, $F = 125^\circ$, dont les spectres ultraviolets et infrarouges sont rigoureusement identiques à ceux d'un échantillon authentique de pimanthrène.

Rappelons que le pimanthrène est un produit de déshydrogénation de certains diterpènes tricycliques tels que : l'acide pimarique (II) et le rimuène (III), ou tétracycliques comme le phyllocladène (IV) et l'iso-stéviol (V) (51).

PRESENCE D'UNE CHAÎNE LATÉRALE : MISE EN EVIDENCE D'UN GROUPEMENT GLYCOL 1,2 -

Le dosage effectué par l'acide paraperiodique sur le darutigénol a montré la consommation d'une demi-molécule d'oxygène.

L'oxydation fournit également une molécule de formaldéhyde identifié sous forme de son dérivé de dimédon, et un hydroxyaldéhyde instable (VI) $C_{19}H_{30}O$, $F = 120^\circ$, $[\alpha]_D = -126^\circ$ (semicarbazone $F = 235^\circ$).

Le darutigénol possède donc une chaîne latérale d'au moins deux carbones.

Par analogie avec la série pimarique, nous avons adopté la formule hypothétique (VII) pour le darutigénol⁽¹⁾. Cette hypothèse a été retenue en supposant que le darutigénol obéit à la règle isoprénique et que la déshydrogénation n'a été accompagnée d'aucune modification du squelette polycyclique.

NATURE ET POSITION DU TROISIEME HYDROXYLE -

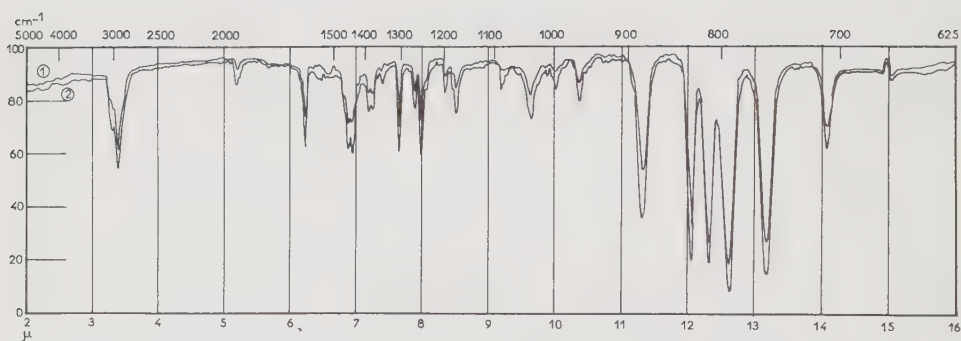
Le nor-aldéhyde (VI) donne par réduction, suivant Huang-Minlon (52) un mono-nor-alcool, $C_{19}H_{34}O$, (VIII_a), $F = 145^\circ$, $[\alpha]_D = -17^\circ$ qui donne un monoacétate (VIII_b) $C_{21}H_{36}O_2$, $F = 110^\circ$, $[\alpha]_D = -43^\circ$ et un monobenzoate (VIII_c) $C_{26}H_{36}O_2$, $F = 150^\circ$, $[\alpha]_D = -34^\circ$.

L'oxydation en milieu acide de l'alcool (VIII_a) conduit à une cétone (IX) $C_{19}H_{32}O$, $F = 102^\circ$, $[\alpha]_D = +17^\circ$, dont la semi-carbazone fond à 222° . Cette cétone donne un test de Zimmerman positif (53), ce qui indique la présence d'un méthylène en α du carbonyle ; le spectre infrarouge présente une bande caractéristique d'une cyclohexanone ; le spectre ultraviolet est transparent au-dessus de $220\text{ m}\mu$.

Le troisième hydroxyle du darutigénol est donc secondaire.

L'action de l'iodure de méthyl magnésium sur la cétone (IX) a donné un méthyl carbinol (X), $C_{20}H_{34}O$, $F = 88^\circ$, $[\alpha]_D = -6^\circ$ qui, déshydraté par l'acide para-toluène sulfonique, donne un hydrocarbure diénique non conjugué (XI) ; par déshydrogénation de celui-ci avec le sélénium, on obtient le 1, 2, 7, triméthyl phénanthrène (XII) $C_{17}H_{16}$. $F = 120-124^\circ$. Le picrate de cet hydrocarbure fond à 152° , le styphnate à 173° . Les points de fusion de ces dérivés préparés par synthèse sont de 149° pour le picrate et de 170° pour le styphnate (54). N'ayant pas à notre disposition de 1, 2, 7, triméthyl phénanthrène authentique, nous n'avons pu comparer les hydrocarbures.

(1) Nomenclature des stérols.



Spectres N° 1 et 2 - Spectres d'absorption infrarouge en solution dans le nujol, mesurés avec un appareil de Baird.

1) Produit de déshydrogénation du darutigénol

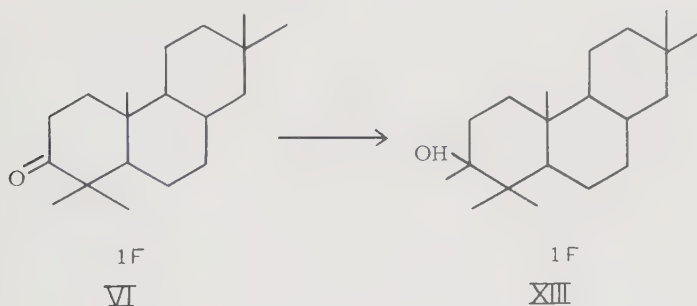
2) Pimanthrène authentique.

Ce résultat indique que le troisième hydroxyle dans le darutigénol est fixé sur le carbone 3.

Ce qui a été confirmé par la transposition rétro-pinacolique, très employée dans la série des 3-hydroxy-triterpènes (55) (56).

La réduction du nor-aldéhyde (VI) par le borohydrure de sodium a donné un diol (XIII) $C_{19}H_{32}O_2$, $F = 183^\circ$, $[\alpha]_D = -38^\circ$; le diacétate de cet alcool fond à 85° , $[\alpha]_D = -73^\circ$. Nous avons traité ce diol par le pentachlorure de phosphore et nous avons obtenu un dérivé chloré dont l'ozonisation a donné une substance volatile identifiée à l'acétone par sa 2,4 dinitro-phényl-hydrazone $F = 124^\circ$ (pas de dépression de point de fusion en mélange avec la substance authentique, même Rf en chromatographie circulaire sur papier).

La transposition rétro-pinacolique du mono-nor-alcool (VIII_a) a également donné un hydrocarbure insaturé, transparent dans l'ultraviolet dont l'ozonisation a donné l'acétone.



Nous avons vérifié que l'ozonisation du triacétate de darutigénol et du diol (XIII), avant transposition, ne donne pas de substance volatile.

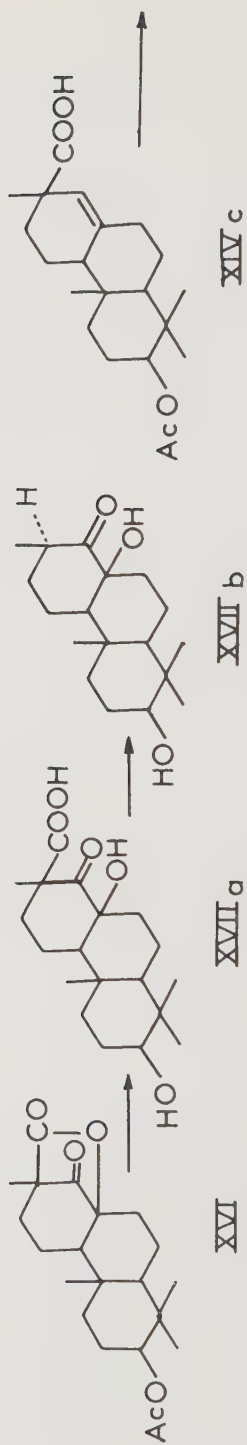
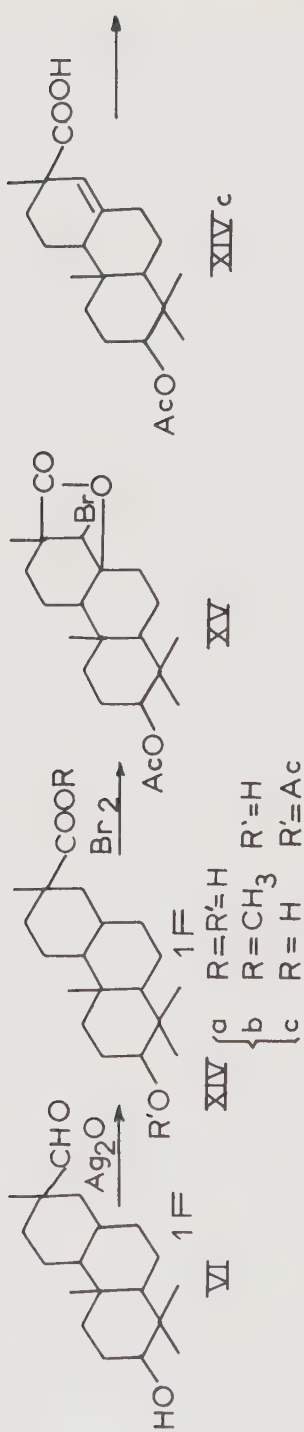
Ceci montre que le groupement hydroxyle est en α d'un groupement diméthyle géminé et que sa conformation est équatoriale.

NATURE ET POSITION DE LA DOUBLE LIAISON -

La double liaison dans le darutigénol est très difficile à hydrogéner. Sans transposer aux composés tricycliques des constatations faites dans la série des triterpènes et des stérols, on pouvait penser que les positions 7, 8 ; 8,9 ; 8,14 ; 9,11 étaient les plus probables (57).

D'autre part, on peut hydrogéner le darutigénol dans les mêmes conditions que les acides pimariques (58), ce qui confirme que la double liaison peut se trouver dans ces positions.

On pouvait aussi éliminer les positions 1,2 : lors de l'obtention de la cétone (IX), on aurait eu une cétone $\alpha\beta$ insaturée : et 5,6 : car à la transposition rétro-pinacolique, on obtiendrait un diène conjugué : ce que démentent dans l'un et l'autre cas les données de la spectrométrie ultraviolette (59) (60).



Les résultats chimiques permirent de préciser la position de la double liaison.

Le nor-hydroxyaldéhyde (VI) par oxydation avec l'oxyde d'argent, donne un nor-hydroxyacide (XIV_a) C₁₉H₃₀O₃, F = 189°, [α]_D = - 39°, l'ester méthylique (XIV_b) fond à 107°, [α]_D = - 51°, l'acétyl-nor-acide (XIV_c) fond à 165°, [α]_D = - 66°.

L'action du brome sur l'acétyl-nor-acide (XIV_c) donne une acétyl-bromo-γ-lactone (XV) C₂₁H₃₂BrO₄, F = 200° [α]_D = - 18°. Le spectre infrarouge montre une bande à 1 785 cm⁻¹, caractéristique d'une γ lactone. Cette réaction montre que la double liaison est en βγ ou en γδ du carboxyle (61) (62).

Le nor-acide (XIV_a) ne se décarboxylant pas par chauffage à 250°, nous avons primitivement écarté la position βγ.

Le spectre ultraviolet du darutigénol semblait en faveur d'une double liaison trisubstituée : ε = 2 200 à 215 mμ ; ε = 360 à 225 mμ ; ε = 27 à 240 mμ (63). D'après les considérations précédentes, la position 7,8 semblait la plus probable, n'étant en contradiction avec aucun des résultats acquis.

L'interprétation d'un nouveau résultat chimique nous permet de déterminer la position vraie de cette double liaison.

L'oxydation chromique de l'acétyl-nor-acide (XIV_c) conduit à une acétyl céto-γ-lactone (XVI) C₂₁H₃₀O₅, [α]_D = + 8°, ε = 72 à 295 mμ. Le spectre infrarouge présente trois bandes à 1 785 cm⁻¹, 1 750 cm⁻¹ et 1 735 cm⁻¹, attribuables respectivement à une γ lactone, un ester et une cyclopentanone.

On pouvait se demander si le cycle pentanique existait dans le darutigénol, une extension de cycle lors de la déshydrogénation étant des plus plausibles (49), ou si ce cycle s'était formé au cours de la précédente oxydation.

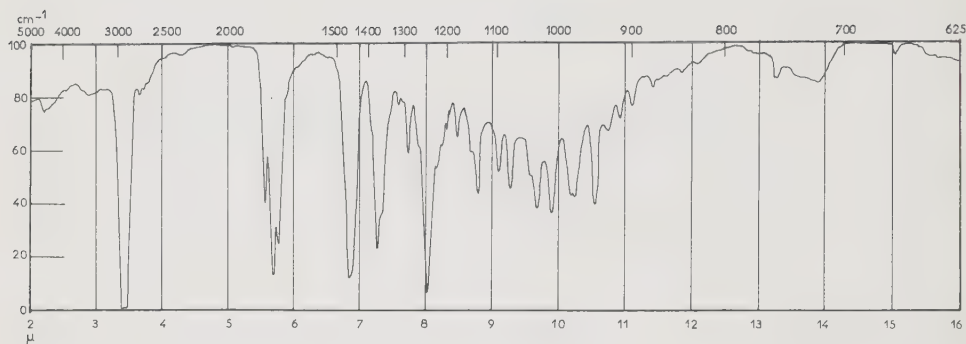
La saponification de l'acétyl-céto-γ-lactone donne un composé neutre à la titration dont le spectre infrarouge ne présente plus de bandes lactones ni ester, mais une bande hydroxyle à 3 400 cm⁻¹ et une bande de cyclohexanone à 1 700 cm⁻¹.

Ce résultat montre que dans le produit de départ, le carbonyle était en βγ du carboxyle ; à la saponification, on obtient un β céto-acide qui se décarboxyle spontanément. Nous n'avons pu isoler que le produit de décarboxylation (XVII_b).

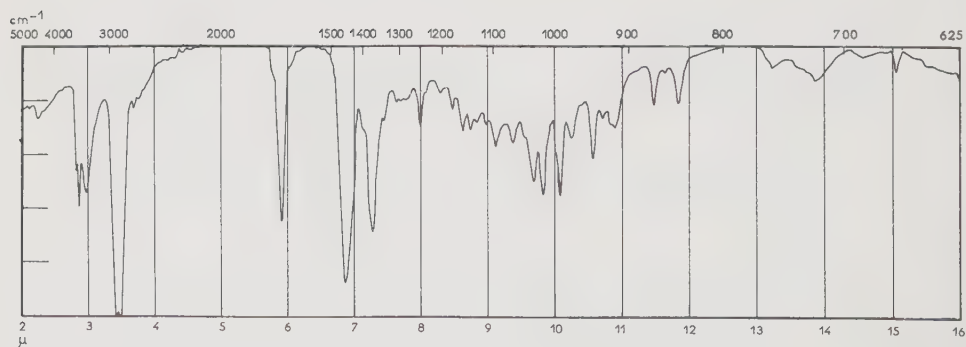
On peut envisager pour la formation de l'acétyl-céto-γ-lactone le mécanisme suivant : en milieu acide, il y a attaque du réactif électrophile sur le carbone le plus riche en électrons (64), c'est ici le carbone 13, en même temps que se forme la lactone par attaque du groupement nucléophile du carboxyle sur le centre positif en 8. Le premier produit formé serait donc l'hydroxy-lactone oxydée ultérieurement en céto-lactone.

La double liaison dans le darutigénol serait donc en position 8,14.

Ceci est confirmé par le spectre de R.M.N. du darutigénol, qui exhibe dans la région des protons oléfiniques un pic unique, ou singlet, dans la région de 307 cycles par seconde (c.p.s.), ce qui montre que le proton vinylique de la double liaison est en α d'un carbone tétrasubstitué (65).



Spectre N° 3 - Spectre d'absorption infrarouge en solution dans le nujol, mesuré avec un appareil de Baird. Acétyl-céto- γ -lactone XVI.



Spectre N° 4 - Spectre d'absorption infrarouge en solution dans le nujol, mesuré avec un appareil de Baird. Produit de saponification de l'acétyl-céto- γ -lactone.

Ceci est seulement compatible avec la position 8,14, si on admet que le darutigénol a le même squelette carboné que l'acide pimarique.

PRESENCE DU METHYLE ET DE LA CHAÎNE LATÉRALE EN 13 -

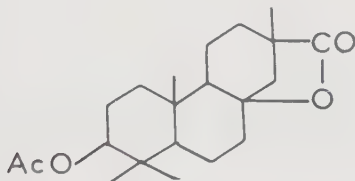
Les terpènes n'obéissent pas tous à la règle isoprénique ; certains di-terpènes, comme la rosénonolactone (15), ont leur squelette modifié par déplacement d'un méthyle ; d'autres, comme les grayanotoxines (9) présentent un réarrangement du squelette polycyclique.

Il était nécessaire de démontrer la position des méthyles placés par analogie en 13 et 20.

L'obtention du pimanthrène est compatible avec la formule (VII) attribuée au darutigénol. Cependant, une formule comportant en 13 un carbone trisubstitué porteur de la chaîne glycolique, pourrait fournir le pimanthrène par réarrangement du groupement glycol en aldéhyde, suivi de décarbonylation.

Quelques essais effectués sur le nor-acide ont permis de montrer avec une grande probabilité que le carboxyle de cet acide est attaché à un carbone tétrasubstitué.

Par action de l'acide formique sur l'acétyl-acide (XIV_c), on obtient une acétyl- γ -lactone (XVIII) qui, après saponification, se relactonise spontanément. Cette relactonisation spontanée montre que l'hydroxyle et le carboxyle sont tous deux axiaux.



XVIII

Si le carboxyle était fixé à un carbone tertiaire, le traitement alcalin devrait conduire à une épimérisation par l'intermédiaire de la forme énolique de l'ion carboxylate, et conduire à un acide portant un carboxyle équatorial, donc non relactonisable spontanément.

La lactone ayant été récupérée inchangée après cet essai, on pouvait penser que le carbone était bien tétrasubstitué.

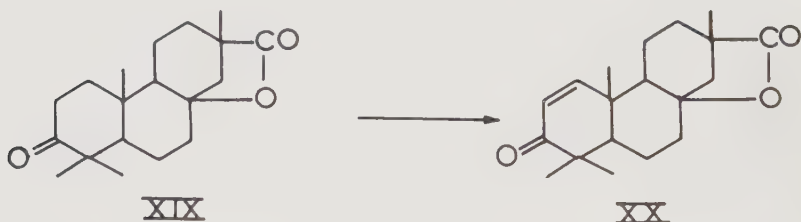
D'autre part, les résultats de R.M.N. qui indiquaient que la double liaison était en α d'un carbone tétrasubstitué, vinrent confirmer les essais précédents, car la chaîne latérale et le méthyle ne pouvaient se trouver à un autre endroit, toujours dans le cadre de notre hypothèse de départ.

PRESENCE DU METHYLE EN 10 -

L'hydroxy-lactone provenant de la saponification de l'acétyl-lactone (XVIII) est oxydée en céto-lactone (XIX) $C_{19}H_{28}O_3$, $F = 130^\circ$, $[\alpha]_D = +9^\circ$.

Nous avons essayé de prouver la présence du méthyle en 10 par la méthode de bromuration radicalaire (66) (67), que nous avons appliquée à la céto-lactone (XIX).

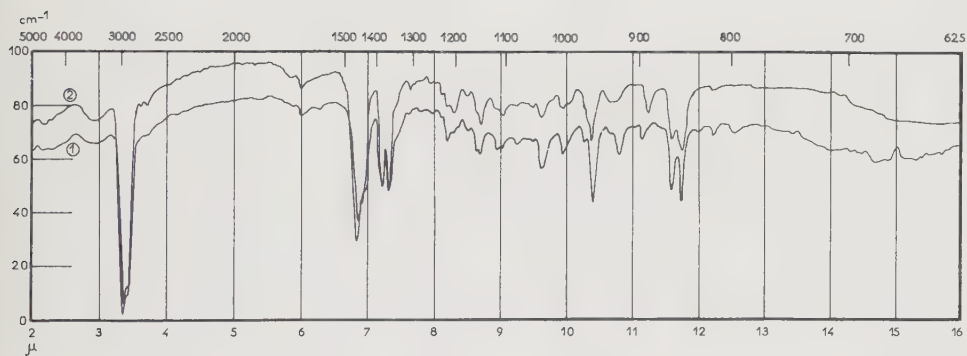
Par action de la N-bromosuccinimide (N.B.S.) dans le tétrachlorure de carbone, sous l'action de la lumière, nous avons obtenu une 2-bromo-3 céto-lactone qui, par débromuration en présence de collidine (2, 4, 6, triméthyl-pyridine) donne une cétone $\alpha\beta$ insaturée (XX) $C_{19}H_{26}O_3$, $F = 150^\circ$, $[\alpha]_D = +14^\circ$ dont le spectre ultraviolet présente un maximum à 225 m μ . D'après les règles de Woodward (59) (60), une telle cyclohexanone doit présenter dans l'ultraviolet un maximum à 227 m μ .



Ce produit ne s'énolise pas dans les conditions qui provoquent l'énolisation immédiate de la carvone.

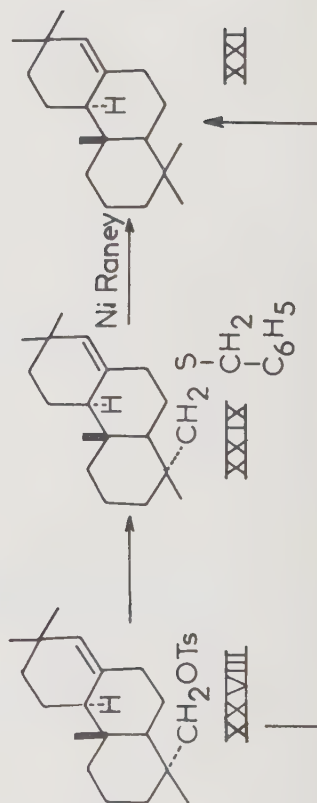
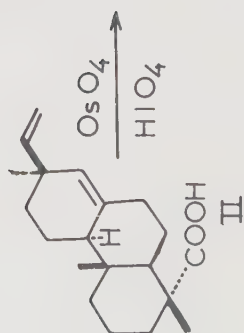
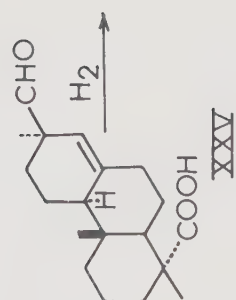
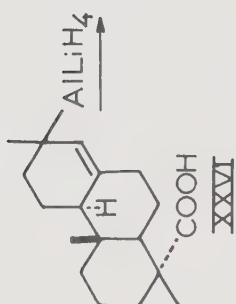
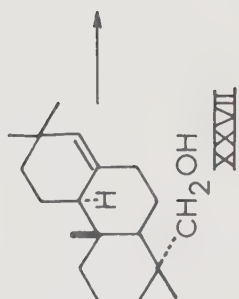
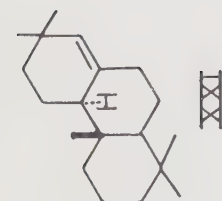
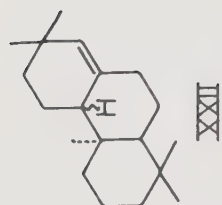
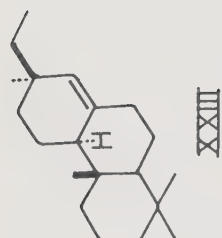
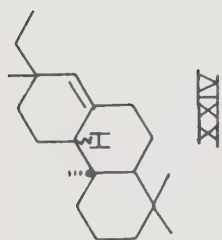
Nous avons alors essayé de bromer la cétone (XX) en α de la double liaison toujours avec la N-bromosuccinimide, et nous avons retrouvé le produit inchangé.

Ce résultat négatif est en accord avec l'hypothèse d'une formule comportant un méthyle en 10, mais ne constitue pas une preuve.



Spectres N° 5 et 6 - Spectres d'absorption infrarouge, en solution dans le nujol, mesurés avec un appareil de Baird.

- 1) Nor-darutène
- 2) Nor-pimarène



CHAPITRE IV

PRÉPARATION

DU NOR-PIMARÈNE ÉNANTIOMÈRE

DU NOR-DARUTÈNE

En préparant le nor-pimarène, nous avons établi expérimentalement la relation entre le darutigénol et la série pimarique.

Nous avons préféré comparer le nor-pimarène (XXI) au nor-darutène (XXII) plutôt que le pimarène (XXIII) au darutène (XXIV), en raison des difficultés relatives de préparation de ces hydrocarbures.

Le nor-darutène (XXII) $C_{19}H_{32}$, $F = 42^\circ$, $[\alpha]_D = -30^\circ$, est obtenu facilement par réduction suivant Huang-Minlon de la cétone (IX).

Quant au nor-pimarène, les réactions qui y conduisent à partir de l'acide pimarique ont été décrites jusqu'à l'obtention du nor-acide (XXVI) par Edwards et Howe (68).

L'acide pimarique (II), que nous avons extrait du galipot suivant la méthode de Harris et Sanderson (69), a été transformé en son dérivé dihydroxylé $C_{20}H_{32}O_4$ par action du tétraoxyde d'osmium, ou du permanganate sur son sel de potassium.

Par action de l'acide periodique sur le diol, on obtient un nor-aldéhyde-acide (XXV) $C_{19}H_{28}O_3$, $F = 217^\circ$, $[\alpha]_D = +118^\circ$ qui, après transformation en sa semicarbazone $C_{20}H_{31}N_3O_3$, est réduit par chauffage avec le diéthylène glycol et le sodium en nor-acide (XXVI) $C_{19}H_{30}O_2$, $F = 238^\circ$, $[\alpha]_D = +18^\circ$.

La réduction de cet acide par l'hydrure de lithium et d'aluminium donne l'alcool (XXVII) $C_{19}H_{32}O$, $F = 105^\circ$, $[\alpha]_D = +30^\circ$, que l'on transforme en son dérivé para-toluène sulfonique (XXVIII) $C_{26}H_{38}O_3S$, $F = 103^\circ$, $[\alpha]_D = +42^\circ$.

La réduction du groupement tosylé par l'hydrure de lithium et d'aluminium donne l'hydrocarbure nor-pimarène (XXI) $C_{19}H_{32}$; $F = 42^\circ$, $[\alpha]_D = +20^\circ$.

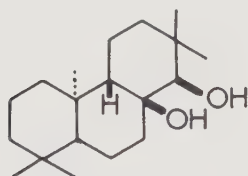
Le nor-darutène et le nor-pimarène ont des points de fusion identiques, des pouvoirs rotatoires de signe opposé, leurs spectres infrarouges sont identiques; en chromatographie en phase gazeuse, ils ont le même temps de rétention et le mélange des deux hydrocarbures ne présente qu'un seul pic.

Le nor-pimarène a été préparé également par transformation du groupement tosyle en éther thiobenzyle (XXIX) par action du benzyl mercaptan (α toluène thiol) et du sodium, puis par désulfurisation avec le nickel de Raney (70).

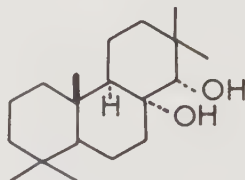
Cette dernière méthode comportait des risques d'hydrogénation de la double liaison ; dans notre cas, la transformation totale du nor-pimarène brut en son dérivé dihydroxylé a montré qu'il n'en était rien (71).

Afin de lever un doute quant à l'énantiomérisation des deux hydrocarbures, dû aux différences dans la valeur absolue des pouvoirs rotatoires, pouvoirs rotatoires difficiles à mesurer sur des produits rigoureusement purs en raison de leur grande aptitude à la peroxydation, nous les avons transformés en leurs dérivés dihydroxylés par action du tetroxyde d'osmium.

Etant donné l'encombrement stérique dans les hydrocarbures considérés, nous pouvions nous attendre à obtenir le 8β , 14β nordarutane-diol (XXX) et le 8α , 14α nor-pimarane-diol (XXXI).



XXX



XXXI

L'un et l'autre de ces produits fondent à 150° , $[\alpha]_D = 0$; les spectres infrarouges sont identiques.

Il est connu dans la série pimarique (58) que la double liaison trisubstituée migre facilement en position tétrasubstituée. Il était nécessaire de vérifier qu'une telle migration ne s'était pas produite au cours des réactions qui ont donné naissance au nor-darutène et au nor-pimarène. Le nor-darutène possède bien la double liaison en $8,14$, ce que révèle le spectre de R.M.N. qui exhibe un singlet à 305 c.p.s. (72).

Les deux hydrocarbures sont donc énantiomères ; l'hypothèse qui avait été formulée pour le darutigénol est entièrement vérifiée.

CHAPITRE V

STÉRÉOCHIMIE DU DARUTIGÉNOL

STEREOCHIMIE DU DARUTIGÉNOL -

La stéréochimie du darutigénol, aux centres 5, 10 et 9, ressort directement de l'énantiométrie du nor-pimarène et du nor-darutène.

De récents travaux ont en effet élucidé complètement la stéréochimie de l'acide pimarique (73).

Le darutigénol appartient à la série 5 β , 10 α ; il présente, comme l'acide pimarique, un enchaînement trans-anti ; l'hydrogène 9 possède donc la configuration β . Ceci est en accord avec nos premiers résultats concernant la stéréochimie du darutigénol.

Nous avons démontré la conformation équatoriale de l'hydroxyle en 3 par la transposition retro-pinacolique sur le diol (XIII) ; dans le cas d'un hydroxyle axial, on n'aurait pas observé de raccourcissement de cycle mais une déshydratation qui aurait conduit à la formation d'une double liaison 2,3.

La conformation équatoriale de l'hydroxyle est confirmée par la présence d'une bande à 1 142 cm^{-1} dans le spectre infrarouge de l'acétate de l'alcool (VIIIa), caractéristique de l'acétate d'un alcool équatorial (74) et par le fait que la réduction de la cétone (IX) redonne l'alcool de départ.

Puisque l'alcool était équatorial, étant donné les différences de rotation moléculaire (75) observées dans les séries du darutigénol et dans celles des triterpènes (tableau ci-dessous), cet alcool possédait nécessairement la configuration α dans un système A/B trans.

	Δ_1	Δ_2
Lanostérol	+ 15	+ 145
Agnostérol	+ 123	+ 148
Triterpènes du groupe des amyrines α et β	+ 6	+ 145
Triterpènes du groupe du lupéol	+ 70	+ 200
Darutigénol	- 90	- 72

$$\Delta_1 = R_M \text{ de l'acétate} - R_M \text{ de l'alcool}$$

$$\Delta_2 = R_M \text{ du benzoate} - R_M \text{ de l'alcool}$$

La stéréochimie au carbone 13 ressort des différences de rotation moléculaire entre l'hydroxy-aldéhyde (VI) et l'alcool (VIII) d'une part, et l'aldéhydo-acide (XXV) et le nor-acide (XXVI) de l'autre.

Série darutigénol	Série pimarique
Hydroxy-aldéhyde ... $M_D = - 365$	aldéhydo-acide ... $M_D = + 359$
nor-alcool $M_D = - 47$	nor-acide $M_D = + 52$
$\Delta R_M = - 365 - (- 47) = - 318$	$\Delta R_M = + 359 - 52 = + 307$

Là aussi la stéréochimie est inversée par rapport à celle de l'acide pimarique.

En conclusion, on peut considérer le darutigénol comme dérivé d'un hydrocarbure nommé darutane, énantiomère du pimarane ; le darutigénol est un darutène 8,14-triol 3,16,17.

CHAPITRE VI

EMPLACEMENT DU GLUCOSE

Dans le darutoside, le glucose est lié par son groupement semi-aldéhydique à l'un des hydroxyles du darutigénol. Quelques essais montrent que le glucose est probablement lié à l'hydroxyle en position 16.

Bien que le dosage periodique du darutoside ne nous permette pas de préciser le nombre d'atomes d'oxygène consommés lors de l'oxydation, nous avons pu exclure la position 3, car l'oxydation periodique du darutoside ne libère pas de formaldéhyde identifiable sous forme de son dérivé de dimédon.

Quant à la position 17 elle est exclue par la formation d'un ditrityl darutoside $C_{64}H_{72}O_8$ $F = 137^\circ$, $[\alpha]_D = -17^\circ$.

CHAPITRE VII

ISODARUTIGÉNOLS B ET C

Le traitement acide du darutoside et du darutigénol conduit à un mélange de substances différentes du darutigénol.

Par chromatographie d'adsorption sur alumine, on sépare trois fractions appelées empiriquement suivant leur ordre d'élution : isodarutigénol-A, isodarutigénol-B et isodarutigénol-C.

La fraction A est un mélange de produits de déshydratation, non séparables par chromatographie d'adsorption ; ce n'est donc pas un isodarutigénol ; nous ne l'avons pas examiné de plus près.

Par contre, les isodarutigénol-B et C sont cristallisés, homogènes ; les analyses élémentaires et le calcul de poids moléculaire donné par la méthode de Rast sont en faveur d'une formule en $C_{20}H_{34}O_3$; les isodarutigénols B et C sont donc des isomères du darutigénol.

Par souci de clarté dans l'exposé, nous commencerons notre étude par l'isodarutigénol-C.

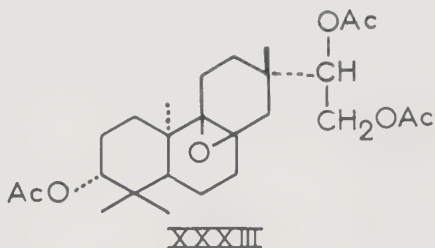
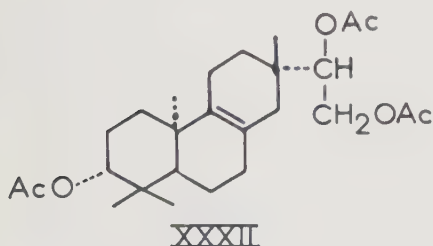
CHAPITRE VIII

ISODARUTIGÉNOL C

L'isodarutigénol-C, après cristallisation dans l'alcool aqueux, se présente sous forme de paillettes incolores, $F = 155^\circ$, $[\alpha]_D = -68^\circ$; le spectre ultraviolet ne présente pas d'absorption au-dessus de $220 \text{ m}\mu$; le spectre infrarouge a une forte absorption dans la région de $3\,330 \text{ cm}^{-1}$; il n'y a pas de bande attribuable à un carbonyle dans la région de $1\,700 \text{ cm}^{-1}$.

Par action de l'anhydride acétique en présence de pyridine, on obtient un triacétate (XXXII) $\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{O}_6$, $F = 120^\circ$, $[\alpha]_D = -80^\circ$. L'isodarutigénol-C contient encore trois hydroxyles comme le darutigénol.

Le test au T.N.M. effectué sur l'isodarutigénol-C est négatif, le traitement par l'acide perbenzoïque a donné un époxytriacétate (XXXIII) $\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{O}_7$, $F = 110^\circ$, $[\alpha]_D = -7^\circ$. Ceci montre la présence d'une double liaison dans le darutigénol-C. L'isodarutigénol-C est donc tricyclique.



PRESENCE D'UN GROUPEMENT GLYCOL 1,2 -

Le dosage de l'isodarutigénol-C par l'acide paraperiodique montre qu'il y a consommation d'une demi-molécule d'oxygène. Le formaldéhyde est identifié sous forme de son dérivé de dimédon ; quant au dérivé carbonyle, il est trop instable pour pouvoir être isolé à l'état cristallisé ; on obtient un produit résinifié.

L'isodarutigénol-C se peroxyde avec beaucoup de facilité ; aussi est-il très difficile d'effectuer des réactions chimiques, car elles conduisent le plus souvent à un mélange de produits non cristallisés, que nous n'avons pu purifier.

Néanmoins, par oxydation chromique du triacétate d'isodarutigénol-C,

on obtient une triacétyl-monocétone $\alpha\beta$ insaturée (XXXIV) $C_{26}H_{38}O_7$, $F = 175^\circ - 178^\circ$, $[\alpha]_D = -50^\circ$; le spectre ultraviolet présente un maximum à 250 m μ et une extinction de 11 000; le spectre infrarouge a une bande carbonyle à 1 668 cm^{-1} . Ces données montrent la présence d'une cyclohexenone où la double liaison est en position tétrasubstituée.

NATURE ET POSITION DE LA DOUBLE LIAISON -

Il n'y a pas de bande entre 810 cm^{-1} et 840 cm^{-1} attribuable à une double liaison trisubstituée dans le spectre infrarouge de l'isodarutigénol-C; le spectre de R.M.N. ne présente aucun pic dans la région où résonnent habituellement les protons oléfiniques.

Ces deux observations sont en accord avec la présence d'une double liaison tétrasubstituée.

Nous avons attribué à la double liaison de l'isodarutigénol-C la position 8,9 pour la raison suivante :

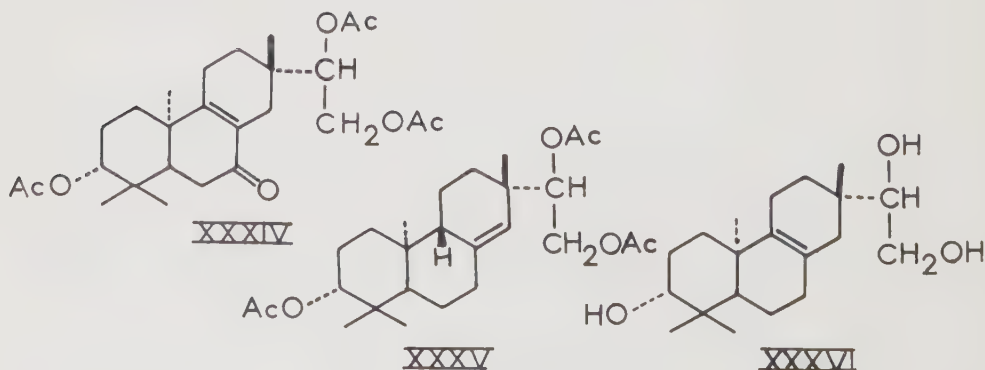
Le triacétate de darutigénol (XXXV) dans l'acide acétique en présence d'oxyde de platine et en atmosphère d'hydrogène conduit au triacétate d'isodarutigénol-C (XXXII), $F = 120^\circ$, $[\alpha]_D = -80^\circ$, ce qui montre qu'il n'y a pas eu hydrogénation mais seulement isomérisation.

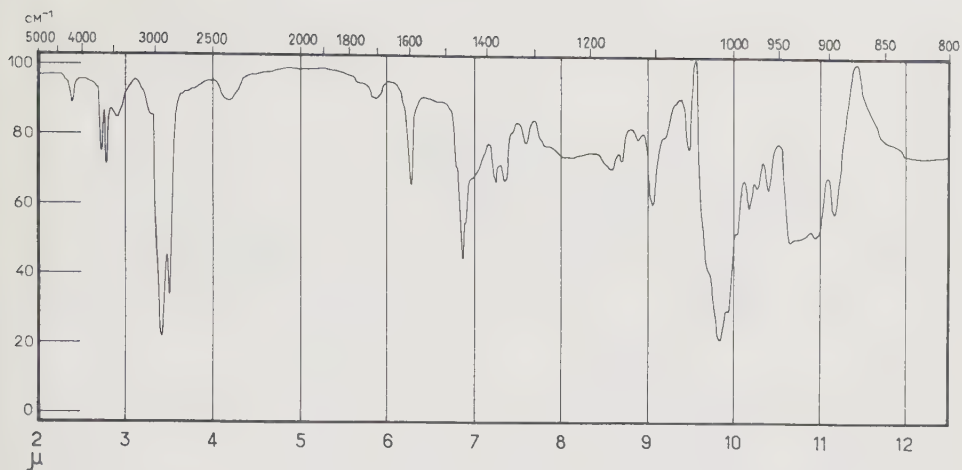
Dans la série pimarique, la migration se fait facilement dans les mêmes conditions, soit de la position 8,14 trisubstituée (acides pimariques, sandaracopimariques), soit de la position 7,8 également trisubstituée (acide d'Ukita) à la position 8,9 tétrasubstituée (58).

Dans cette série, la migration se fait encore plus facilement sous l'action de l'acide chlorhydrique gazeux (58). Cette méthode est inefficace pour effectuer la transformation du triacétate de darutigénol en triacétate d'isodarutigénol-C; il ne se produit aucune réaction: ceci peut être dû à l'encombrement apporté par les radicaux acétyles, car la transposition du nor-darutène en un composé possédant la double liaison tétrasubstituée est aisée à réaliser.

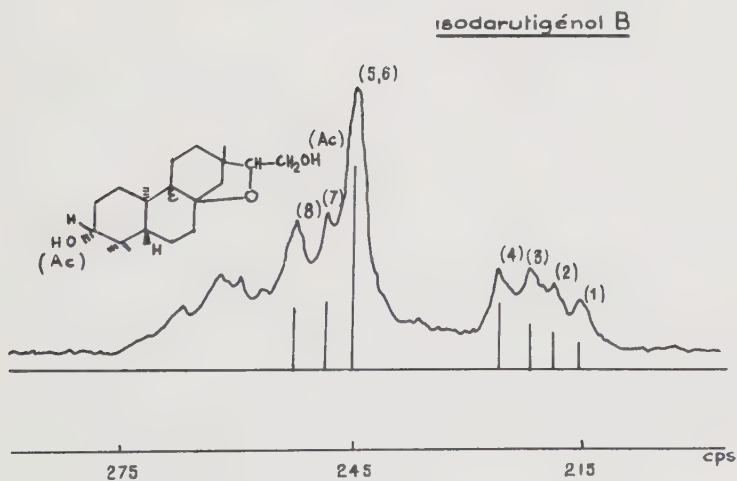
Nous avons attribué à la double liaison de l'isodarutigénol C la position 8,9.

L'isodarutigénol-C est donc un darutène 8,9-triol 3,16,17 (XXXVI).





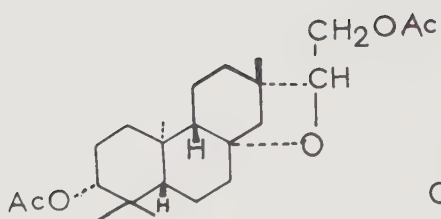
Spectre N° 7 - Spectre d'absorption infrarouge, en solution dans le chloroforme mesuré avec un appareil Perkin-Elmer N° 21.
Spectre de l'isodarutigénol-B.



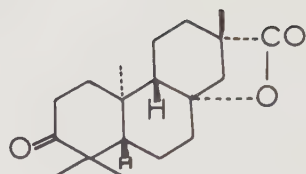
La partie inférieure de la figure représente le spectre théoriquement calculé, avec les valeurs :

$$\Delta = \Delta_B - \Delta_A = 24,525 \text{ cps}$$

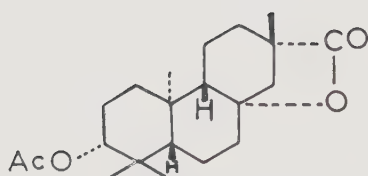
$$J_{AB} = 6,60 \text{ cps.}$$



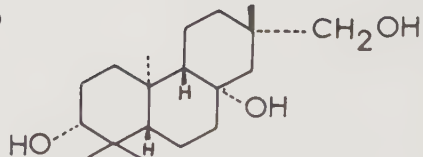
XXXVII



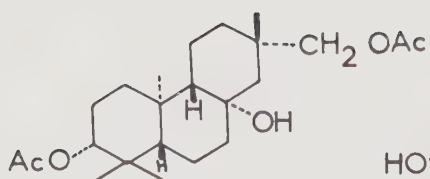
XXXVIII



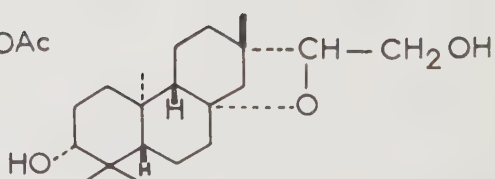
XXXIX



LX



LXI



LXII

CHAPITRE IX

ISODARUTIGÉNOL B

L'isodarutigénol-B se présente sous forme d'aiguilles incolores, $F = 183^\circ$, $[\alpha]_D = +15^\circ$; le spectre ultraviolet n'a pas d'absorption notable au-dessus de $220 \text{ m}\mu$, le spectre infrarouge montre une bande hydroxyle vers $3\,400 \text{ cm}^{-1}$ et une bande à $1\,068 \text{ cm}^{-1}$, caractéristique d'un oxygène étheré.

Par action de l'anhydride acétique dans la pyridine, l'isodarutigénol-B donne un diacétate (XXXVII), $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{O}_5$, $F = 96^\circ$, $[\alpha]_D = -3^\circ$.

L'isodarutigénol-B donne un test négatif avec le T.N.M. ; par action de l'acide perbenzoïque, on retrouve le produit inchangé.

L'isodarutigénol-B est donc tétracyclique.

Le dosage par l'acide paraperiodique montre qu'il n'y a pas consommation d'oxygène, le groupement α -glycol n'est plus présent dans la molécule.

Il y a donc deux hydroxyles, le troisième oxygène est sous forme étherée. Au cours de l'hydrolyse acide, il y a eu cyclisation d'un des hydroxyles du groupement α -glycol du produit de départ sur la double liaison ; on connaît de nombreux cas de cyclisation de ce genre (76) (77) (78).

Dans notre cas, on pouvait penser, soit à une cyclisation de l'hydroxyle primaire sur la double liaison, ce qui conduisait à un cycle pyranique peu tendu, soit à une cyclisation de l'hydroxyle secondaire, ce dernier étant plus basique, donc plus apte à se cycliser sur la double liaison polarisée par le milieu acide ; on obtenait alors un cycle furanique tendu.

La spectrographie infrarouge et les spectres de R.M.N. permettent de trancher la question.

Le spectre infrarouge a une bande à $1\,040 \text{ cm}^{-1}$, caractéristique d'un alcool primaire, et une bande à $1\,068 \text{ cm}^{-1}$, proche d'un furanne ($1\,076 \text{ cm}^{-1}$) et éloignée d'un cycle à quatre chaînons comme l'oxyde de triméthylène ($1\,000 \text{ cm}^{-1}$).

Le spectre de R.M.N. du triacétate d'isodarutigénol-B (72) présente un groupe de pics situés aux environs de 250 c.p.s. de la raie du tétraméthylsilane provenant d'un spectre dit AB_2 , suivant la nomenclature de Pople (79), où les protons B ont un déplacement chimique supérieur à celui des protons A, ceci étant dû à l'acétylation.

La structure proposée comportait l'enchaînement suivant :



PROTONS SITUES EN α DES FONCTIONS OXYGENEES

D'après Jackman		Valeurs trouvées pour le diacétate d'isodarutigénol-B	
$-\text{CH}_{2B}-\text{O}-\text{CO}-\text{alkyl}$	5,90	$-\text{CH}_{2B}-\text{O}-\text{CO}-\text{alkyl}$	5,99
$-\underset{ }{\text{CH}}_A - \text{O} - \text{alkyl}$	6,40 (1)	$-\underset{ }{\text{CH}}_A - \text{O} - \text{alkyl}$	6,30

Comme l'indique le tableau ci-dessus, les résultats sont cohérents avec ceux que donne Jackman (65) pour un tel enchaînement.

Ces résultats indiquent clairement qu'il y a une fonction alcool primaire qui a été acétylée (l'acétylation de la fonction alcool augmente le déplacement chimique des protons situés en α de cette fonction de 30 c.p.s.). Le cycle D est donc furanique.

Par oxydation chromique en milieu acide de l'isodarutigénol-B, on obtient une céto- γ -lactone (XXXVIII), $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_3$, $F = 130^\circ$, $[\alpha]_D = +9^\circ$, le spectre infrarouge présente une bande à 1700 cm^{-1} (cyclohexanone) et 1775 cm^{-1} (γ -lactone). Semicarbazone $F = 215^\circ$.

L'oxydation chromique du diacétate d'isodarutigénol-B (XXXVII) conduit à une mono-acétyl- γ -lactone (XXXIX), $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_4$, $F = 195^\circ$, $[\alpha]_D = -2^\circ$; cette acétyl- γ -lactone est identique à celle obtenue à partir du nor-acide de darutigénol soit par chauffage avec l'acide formique, soit par action de l'acide sulfurique dilué en milieu hydro-alcoolique.

La céto-lactone (XXXVIII) est réduite par le borohydrure de sodium, on obtient un triol (XL), $\text{C}_{19}\text{H}_{34}\text{O}_3$, $F = 178^\circ$ $[\alpha]_D = +8^\circ$.

Par action de l'anhydride acétique dans la pyridine, le triol donne un diacétate (XLI), $\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{O}_5$, $F = 87^\circ$; le spectre infrarouge présente en plus des bandes acétyles, une bande hydroxyle à 3571 cm^{-1} et une bande alcool tertiaire à 1150 cm^{-1} .

Afin d'étudier les conditions de formation des deux isodarutigénols B et C, nous les avons soumis à un nouveau traitement acide en vue de comparer leurs stabilités respectives. Nous sommes arrivés dans les deux cas à un équilibre à parties égales des formes B et C.

L'ensemble de ces résultats nous a conduit à attribuer à l'isodarutigénol-B la formule (XLII).

(1) $-\text{CH}_A-\text{O}-\text{alkyl}$, compris entre 6,0 et 6,60, comme cela semble pouvoir être déduit des données de Jackman (65).

PARTIE EXPÉRIMENTALE

CHAPITRE I

DARUTOSIDE

EXTRACTION DU DARUTOSIDE -

La plante séchée est broyée puis délipidée par extraction à l'éther de pétrole, à 20°, ensuite on épuise à l'alcool absolu suivi d'alcool à 75 %. On réunit les extraits alcooliques (1 l. d'alcool absolu et 4 l. d'alcool à 75 % par kilo de plante sèche), et on les évapore sous vide à 50° ; on reprend le résidu par l'eau (1 l. d'eau par 100 g de résidu) et on épuise la solution à l'éther afin d'enlever la chlorophylle ; la solution aqueuse est ensuite dé-féquée par la chaux éteinte ; on obtient un précipité que l'on filtre et lave avec l'alcool chaud. Le filtrat est ensuite concentré sous vide à 50° jusqu'à moitié du volume initial, le darutoside précipite par refroidissement. Le glucoside est essoré et recristallisé dans l'alcool à 50 %, puis dans un mélange d'alcool absolu et de benzène, après une nouvelle recristallisation dans l'alcool absolu additionné de benzène, on obtient le darutoside pur, homogène, ce qu'ont montré une chromatographie d'adsorption sur acide silicique et une chromatographie de partage selon Stoll et Coll. (47). Le darutoside se présente sous forme de paillettes incolores $F = 248-250^\circ$, $[\alpha]_D = -37^\circ$, contenant une molécule d'alcool de cristallisation :

$C_{26}H_{44}O_8 \cdot C_2H_5OH$	: Calculé %	: C 63,39	H 9,43	O 2,16
Trouvé	:	63,47	9,16	2,1

Quand on cristallise le darutoside dans l'alcool à 50 %, on l'obtient sous forme de paillettes $F = 230^\circ$ contenant une molécule d'eau de cristallisation :

$C_{26}H_{44}O_8 \cdot H_2O$	: Calculé %	: C 62,15	H 9,16	O 2,16
Trouvé	:	62,52	8,91	2,16

HEXACETATE DE DARUTOSIDE -

0,253 g de darutoside sont dissous dans 5 cm³ de pyridine, on ajoute 3 cm³ d'anhydride acétique. Après 5 jours à la température ambiante, on décompose dans l'eau glacée, le précipité obtenu est filtré et recristallisé dans l'alcool ; on obtient des aiguilles incolores F = 91-93°, $[\alpha]_D = -37^\circ$ (c = 0,81 alcool).

$C_{38}H_{56}O_{14}$; Calculé % : C 61,94 H 7,67 CO(CH₃) 12,24

Trouvé : 61,86 7,69 12,61

EPOXY-HEXACETATE DE DARUTOSIDE -

0,200 g d'hexacétyl darutoside sont dissous dans 5 cm³ de chloroforme, on y ajoute 5 cm³ d'une solution 0,3 N d'acide perbenzoïque. On laisse le mélange 3 jours à la température ambiante, on dilue après avec de l'éther et on lave avec une solution glacée de potasse à 2,5 %, ensuite à l'eau jusqu'à neutralité ; l'extract éthéro-chloroformique est séché sur sulfate de sodium et évaporé à sec. Le résidu (0,222 g) se présente après 2 cristallisations dans le méthanol sous forme de prismes incolores F = 118-120°, $[\alpha]_D = -28^\circ$ (c = 0,716 alcool).

$C_{38}H_{56}O_{15}$; Calculé % : C 60,62 H 7,50

Trouvé : 61,01 7,55

HYDROLYSE ENZYMATIQUE DU DARUTOSIDE -

0,300 g de darutoside sont dissous dans 300 cm³ de tampon acétate à Ph 5, on y ajoute 0,100 g d'élátérase ; le mélange est laissé 60 heures à 37° ; il se dépose un précipité cristallin de darutigénol, après filtration, on obtient 0,180 g de darutigénol (90 % de la quantité théorie) que l'on recristallise dans le benzène puis dans l'alcool ; on obtient des paillettes incolores F = 165-168°, $[\alpha]_D = -11^\circ$ (c = 0,924 alcool)

λ max. à 215 m μ ; $\epsilon = 2\ 200$; λ max. à 240 m μ ; $\epsilon = 27$.

$C_{20}H_{34}O_3$; Calculé % : C 74,49 H 10,63 C (CH₃) 4,65

Trouvé : 74,54 10,69 6,14

Suivant l'activité de la préparation d'élátérase dont nous disposons, nous avons employé des quantités d'enzymes variant de 1 % à 30 % du poids du darutoside. L'utilisation d'eau distillée à la place du tampon acétate ne modifie pas les rendements.

CHAPITRE II

D-GLUCOSE

IDENTIFICATION DU D-GLUCOSE -

Après essorage du darutigénol, on précipite les protéines du filtrat par l'alcool, on désalifie la solution sur colonne d'amberlite MB₃. Par chromatographie sur papier, on observe une seule tache correspondant au glucose. La rotation $[\alpha]_D = +53^\circ$ (dans l'eau après mutarotation) montre qu'il s'agit de D-glucose. Pour parfaire l'identification, on a préparé le penta-acétate $F = 130^\circ$, le gluconate de potassium $F = 180^\circ$, $[\alpha]_D = +10^\circ$ ($c = 0,6$ dans l'eau) et la phénylosazone $F = 210^\circ$ dont l'analyse élémentaire a donné les résultats suivants :

$C_{18}H_{22}N_4O_4$:	Calculé % :	C	60,32	H	6,19	N	15,63
	Trouvé :		60,31		6,20		15,00

CHAPITRE III

DARUTIGÉNOL

TRIBENZOATE DE DARUTIGENOL -

0,142 g de darutigénol dissous dans 1 cm³ de pyridine sont additionnés de 0,25 cm³ de chlorure de benzoyle, après 48 heures à 20° et 2 heures au bain-marie à 60°, on verse dans l'eau froide et on extrait à l'éther, après lavage à l'eau jusqu'à neutralité et séchage des extraits étherés sur sulfate de sodium puis évaporation de l'éther, on chromatographie sur 5 g d'alumine (activité II). Par élution avec l'éther de pétrole, on obtient 0,207 g d'une substance incolore, fondant après recristallisation dans l'alcool, à 83°, $[\alpha]_D = - 7^\circ$ (c = 0,8 alcool), le spectre infrarouge ne présente plus de bandes hydroxyles.

C ₄₁ H ₄₆ O ₆ :	Calculé % :	C	77,57	H	7,30
	Trouvé :		77,36		7,36

TRIACETATE DE DARUTIGENOL -

0,242 g de darutigénol sont dissous dans 4 cm³ de pyridine, on ajoute 3 cm³ d'anhydride acétique et on laisse 56 heures à la température ambiante, après décomposition dans l'eau glacée et extraction comme à l'accoutumé, on obtient 0,262 g d'huile que l'on chromatographie sur 6 g d'alumine (activité II). La majeure partie du produit est éluee par l'éther de pétrole + benzène 9:1. On obtient une huile dont le spectre infrarouge présente une faible bande hydroxyle, à 3 500 cm⁻¹.

SAPONIFICATION DU TRIACETATE DE DARUTIGENOL -

0,200 g de triacétate huileux sont dissous dans 15 cm³ de méthanol, on ajoute 0,150 g de carbonate acide de potassium et on chauffe une heure à reflux, on verse alors le mélange dans l'eau froide, on obtient un précipité ; après filtration on recueille 0,180 g de substance F = 160°-165° qui, après recristallisation dans l'alcool, fond à 168°, $[\alpha]_D = -11^\circ$.

PENTA HYDROXY DARUTIGENOL -

0,200 g de darutigénol dissous dans 20 cm³ d'éther anhydre sont additionnés de 0,195 g de tétraoxyde d'osmium dissous dans 15 cm³ d'éther anhydre contenant 0,3 cm³ de pyridine. Après 6 jours à la température ambiante et à l'obscurité, on évapore le solvant sous vide et on ajoute au résidu 0,8 g de mannitol et 0,8 g de potasse dans 50 cm³ d'eau et 30 cm³ de dioxane ; on chauffe deux heures à reflux, puis on verse la solution dans l'eau et on acidifie avec l'acide chlorhydrique dilué. Après épuisement de la solution à l'éther dans un appareil de Kutscher, on isole 0,174 g de substance qui, reprise par le benzène, est précipitée dans l'alcool ; on obtient des cristaux F = 198-200° $[\alpha]_D = -7^\circ$

C ₂₀ H ₃₆ O ₅ :	Calculé % :	C	67,38	H	10,18
	Trouvé :		67,68		10,27

DESHYDROGENATION DU DARUTIGENOL -

0,5 g de darutigénol mélangés à 1 g de sélénium en poudre, sont chauffés à 300° pendant 24 heures, en tube ouvert vertical, le résidu est ensuite broyé et extrait à l'éther dans un soxhlet, puis l'extract éthéré est évaporé sous vide, repris par l'éther de pétrole et chromatographié sur 6 g d'alumine d'activité II. Les éluats par l'éther de pétrole et l'éther de pétrole : benzène, sont réunis et évaporés à sec et les 0,072 g de substance ainsi obtenus sont distillés dans un tube à boules à 130°-150° (température du bain-d'air). Sous 0,1 mm de mercure, passe une huile qui cristallise : après deux cristallisations dans l'alcool, on obtient des paillettes incolores, F = 82 - 85°, on n'observe pas de dépression du point de fusion en mélange avec le pimanthrène authentique, les spectres ultraviolets et infrarouges sont rigoureusement identiques.

C ₁₆ H ₁₄ :	Calculé % :	C	93,16	H	6,84
	Trouvé :		92,81		6,93

Le picrate fond à 125°.

DOSAGE DU DARUTIGENOL PAR L'ACIDE PERIODIQUE -

Technique : à 0,020 g de darutigénol dissous dans 5 cm³ d'alcool, on ajoute 5 cm³ d'une solution M/20 d'acide paraperiodique, on laisse reposer 18 heures à la température ambiante et à l'obscurité. Au bout de ce temps, on ajoute :

- 10 cm³ d'une solution saturée de bicarbonate de sodium,
- 7 cm³ d'une solution N/10 d'acide arsénieux,
- 1 cm³ d'une solution à 20 % d'iodure de potassium.

Après 1/4 d'heure d'attente, l'excès d'anhydride arsénieux est dosé par une solution d'iode 0,103 N.

quantité de substance en mg.	titration par l'iode 0,103 N, en cm ³	At. d'O consommés par mole trouvé :	consommation théorique d'O pour un α glycol
20,2	1,15	0,91	1

OXYDATION PERIODIQUE DU DARUTIGENOL -

0,494 g de darutigénol sont dissous dans 35 cm³ d'alcool et additionnés de 40 cm³ d'acide paraperiodique M/20. On laisse 24 heures à la température ambiante et à l'obscurité. Après avoir ajouté 100 cm³ d'une solution saturée de bicarbonate de sodium, on dilue la solution avec trois fois son volume d'eau et on laisse précipiter en glacière ; après essorage du précipité, on obtient 0,400 g de substance cristalline qui, après recristallisation dans le méthanol, se présente sous forme d'aiguilles F = 120°, [α]_D = - 126° (c 1,1 alcool) λ_{max}. à 300 mμ ; ε = 218.

Cet hydroxy-aldéhyde (VI) est instable, indistillable et se résinifie par chromatographie sur colonne d'alumine ou de trisilicate de magnésium. Le spectre infrarouge présente une bande carbonyle à 1 715 cm⁻¹.

SEMICARBAZONE DU NOR-ALDEHYDE (VI) -

0,100 g de nor-aldéhyde (VI) sont dissous dans 4 cm³ d'alcool, on ajoute 0,6 g de chlorhydrate de semicarbazide dissous dans 4 cm³ d'eau et 0,6 g d'acétate de sodium, on chauffe par intervalle le mélange au bain-marie ; le reste du temps, on le laisse à la température ambiante ; au bout de deux heures, on ajoute à cette solution trois fois son volume d'eau et on laisse précipiter en glacière, on essore le précipité qui, après recristallisation dans le méthanol, fond à 215°.

C₂₀H₃₃N₃O₂ : Calculé % : C 69,12 H 9,57 N 12,09

Trouvé : 69,45 9,61 12,34

IDENTIFICATION DU FORMALDEHYDE -

La solution aqueuse, après filtration du précipité de nor-aldéhyde, est additionnée de 50 cm³ d'une solution hydro-alcoolique de dimédon et abandonnée durant la nuit ; la solution dépose 0,194 g de précipité qui, après recristallisation dans l'alcool dilué, fond à 193°, et ne donne pas de dépression de point de fusion en mélange avec le dérivé authentique du formaldéhyde.

MONO-NOR-ALCOOL (VIII.) -

0,206 g d'hydroxy-aldéhyde (VI) dissous dans 6 cm³ de diéthylène glycol sont réduits selon Huang-Minlon (52) 10 heures à 130°, on concentre ensuite le mélange par distillation jusqu'à ce que la température atteigne 154°, on maintient cette température 2 heures, puis on ajoute 0,498 g de KOH en pastilles, et on fait bouillir 3/4 d'heure, puis on concentre de nouveau jusqu'à ce que la température atteigne 205°, et l'on maintient le mélange 1 heure $\frac{1}{2}$ à cette température. Après refroidissement, on extrait le mélange à l'éther à la manière habituelle. Le produit obtenu, après évaporation du solvant, est recristallisé dans l'alcool, on obtient des paillettes F = 145°, $[\alpha]_D = -17^\circ$ (c = 0,1 alcool). Cette substance n'a plus de bande carbonyle dans l'infrarouge dans la région de 1 700 cm⁻¹

C ₁₉ H ₃₂ O :	Calculé % :	C	82,54	H	11,66
	Trouvé :		82,06		11,76

MONO-ACETATE (VIII_b) -

0,033 g d'alcool (VIII_a) sont dissous dans 1 cm³ de pyridine, on y ajoute 0,5 cm³ d'anhydride acétique, on laisse 24 heures à la température ambiante, ensuite on traite comme habituellement. L'acétate, après recristallisation dans l'alcool aqueux, se présente sous forme de paillettes incolores F = 110°, $[\alpha]_D = -43^\circ$ (c = 1,5, alcool).

C ₂₁ H ₃₂ O ₂ :	Calculé % :	C	79,70	H	10,19
	Trouvé :		79,04		10,73

MONO-BENZOATE (VIII_c) -

0,032 g d'alcool (VIII_a) sont dissous dans 0,5 cm³ de pyridine, on y ajoute 0,0184 g de chlorure de benzoyle, et on laisse 24 heures à la température ambiante. Après 5 heures de chauffage à 80°, on décompose dans une solution froide de carbonate de sodium à 3 %, on extrait la solution à l'éther, on lave à l'eau jusqu'à neutralité et on sèche sur sulfate de sodium. Après évaporation du solvant, on recristallise le benzoate dans l'alcool aqueux ; il se présente sous forme de lames rectangulaires incolores F = 150°, $[\alpha]_D = -34^\circ$ (c = 1,09 alcool).

C ₂₆ H ₃₂ O ₂ :	Calculé % :	C	82,06	H	9,04
	Trouvé :		82,02		9,60

CETONE (IX) -

0,107 g d'alcool (VIII_a) sont dissous dans 2 cm³ d'acide acétique glacial et 1 cm³ de benzène, on ajoute 0,059 g (1 mole O²) d'anhydride chromique dissous dans 3 cm³ d'acide acétique glacial contenant une goutte d'eau. Après

18 heures à la température ambiante, la solution est additionnée de quelques gouttes de méthanol et versée dans l'eau, on épuise à l'éther et on sépare les fractions neutres et acides : on obtient 0,098 g de fraction neutre. Par recristallisation dans l'alcool, on obtient des aiguilles fondant à 102°, $[\alpha]_D = +17^\circ$ (c = 1,0, alcool). Le spectre infrarouge ne présente plus de bandes hydroxyles dans la région de 3 400 cm^{-1} , mais une bande à 1 700 cm^{-1} attribuable à une cyclohexanone.

$\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}$: Calculé % : C 83,15 H 11,02

Trouvé : 83,13 10,91

La semi-carbazone de la cétone (IX) préparée de la manière habituelle fond à 222°.

$\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}$: Calculé % : C 72,46 H 10,03 N 12,68

Trouvé : 72,34 10,00 12,76

METHYL-CARBINOL (X) -

0,312 g de cétone (IX) dissous dans 5 cm^3 d'éther anhydre sont ajoutés goutte à goutte à une solution contenant le réactif de Grignard, obtenu à partir de 1,275 g de magnésium versés dans 3 cm^3 d'éther anhydre. Après addition de la substance carbonylée, on laisse 3 heures à reflux. On décompose le précipité formé avec une solution saturée de chlorure d'ammonium glacée. La solution étherée surnageante est séparée, lavée à l'eau et séchée sur sulfate de sodium. Après évaporation du solvant, l'huile résiduelle est chromatographiée sur 9 g d'acide silicique : célite 2:1. Les éluats éther de pétrole + benzène 1:1 et benzène pur ont donné 0,201 g de substance cristalline qui, après 3 recristallisations dans l'alcool, fond à 86-88°, $[\alpha]_D = -6^\circ$. Le spectre infrarouge présente des bandes à 3 330 cm^{-1} (hydroxyle) et 1 150 cm^{-1} (alcool tertiaire) ; il n'y a pas d'absorption notable en ultraviolet.

DIENE (XI) -

0,427 g de méthyl-carbinol (X) ont été chauffés dans un tube à boules avec 0,010 g d'acide β naphthalène sulfonique $\frac{1}{2}$ heure à 120-130° (température du bain-d'air) sous 15 mm, ensuite on distille dans le même tube sous 0,05 mm. L'huile jaune passant à 120°-130° a été chromatographiée sur 6 g d'alumine (activité II). Les fractions sortant à l'éther de pétrole ont été redistillées. Eb. = 120°-130° sous 0,05 mm ; n = 1,5165, $[\alpha]_D = +58^\circ$ (c = 3,57, alcool) λ_{max} . à 216 $\text{m}\mu$: $\epsilon = 1\,850$. Il n'y a pas de bandes hydroxyles dans le spectre infrarouge.

$\text{C}_{20}\text{H}_{32}$: Calculé % : C 88,23 H 11,77

Trouvé : 87,62 11,91

DESHYDROGENATION : 1,2,7, TRIMETHYL PHENANTHRENE (XII) -

0,300 g du diène (XI) mélangés avec 0,5 g de selenium en poudre, sont chauffés 24 heures à 300°. Après extraction à l'éther, on obtient 0,126 g d'une huile foncée qui a été distillée dans un tube à boules, sous 0,05 mm. On obtient 3 fractions :

1/ 0,036 g huile orange, non fluorescente, Eb. 70°-80° (température du bain d'air),

2/ 0,040 g huile jaune clair, très faiblement fluorescente, Eb. 90°-110°.

3/ 0,024 g substance cristalline très fluorescente, Eb. 130°-140°.

Après 2 recristallisations dans l'alcool, suivies de sublimation, cette dernière fraction se présente sous forme de paillettes incolores $F = 120^{\circ}$ - 124° , $\lambda_{\text{max.}}$ à 260 $m\mu$; $\epsilon = 64\,000$; $\lambda_{\text{max.}}$ à 282 $m\mu$, $\epsilon = 14\,580$; $\lambda_{\text{max.}}$ à 290 $m\mu$, $\epsilon = 11\,000$; $\lambda_{\text{max.}}$ à 302 $m\mu$, $\epsilon = 12\,000$. Picrate : $F = 149^{\circ}$; styphnate : $F = 170^{\circ}$.

DIOL (XIII) -

0,156 g d'aldéhyde (VI) sont dissous dans 4 cm^3 de méthanol additionné de 0,073 g de borohydrure de sodium et laissés 24 heures à température ambiante, on ajoute alors 5 cm^3 d'une solution méthanolique de potasse à 4 % et on chauffe $\frac{1}{2}$ heure à reflux ; on ajoute de l'eau, on filtre le précipité formé et on lave à l'eau. La substance, après cristallisation dans l'alcool aqueux, donne des cristaux fondant à 183° , $[\alpha]_D = -38^{\circ}$ ($c = 1,02$, alcool).

$\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{O}_2$: Calculé % : C 78,03 H 11,03

Trouvé : 77,84 10,91

DIACETATE (VIII_b) -

0,286 g du diol (XIII_a) sont dissous dans 10 cm^3 de pyridine, on ajoute 5 cm^3 d'anhydride acétique et on laisse 3 jours à la température ambiante, on décompose l'excès d'anhydride acétique dans l'eau glacée et on extrait à l'éther, on lave à l'acide sulfurique dilué, puis à l'eau jusqu'à neutralité. Après séchage sur sulfate de sodium et évaporation de l'éther, on recristallise la substance dans l'éther, on obtient des cristaux $F = 85^{\circ}$, $[\alpha]_D = -73^{\circ}$ ($c = 1,2$, alcool).

TRANSPOSITION RETROPINACOLIQUE DU DIOL (XIII_a) -

0,258 g de diol (XIII_a) sont mis en suspension dans 30 cm^3 d'éther de pétrole, puis on ajoute 0,300 g de pentachlorure de phosphore : après 48 heures d'agitation, on décompose dans l'eau et on lave jusqu'à neutralité ; l'extraire éthéro-pétrolique est séché sur sulfate de sodium. Après évaporation du solvant, l'huile résiduelle (0,251 g) a été reprise par l'éther de pétrole (une partie reste insoluble) et chromatographiée sur 1 g d'alumine

neutre (activité II). Après avoir élué 120 cm³ d'éther de pétrole, on récupère 0,100 g d'huile qui ne présente aucune absorption notable au-dessus de 220 mμ. Cette substance est dissoute dans 5 cm³ de tétrachlorure de carbone et ozonisée 3 heures à - 10°. Le solvant est distillé à froid sous vide et on décompose l'ozonide avec le zinc et l'eau, en faisant passer un courant d'azote pour entraîner les substances volatiles qui ont été recueillies dans un piège contenant une solution sulfurique de 2,4 dinitro phénylhydrazine. Le précipité de 2,4 dinitro phénylhydrazone a été filtré (on recueille 0,060 g) et chromatographié sur 2 g d'alumine neutre (activité II). Après avoir élué par 30 cm³ de benzène, on recueille 0,051 g de cristaux rouges foncés, qui ont été recristallisés 3 fois dans le méthanol, F = 124° ; il n'y a pas de dépression de point de fusion en mélange avec la 2,4 dinitro phénylhydrazone de l'acétone. Par chromatographie circulaire sur papier Whatman, employant le système décaline saturée de diméthylformamide, on obtient le même Rf qu'avec la substance authentique :

$C_9H_{10}N_4O_4$: Calculé % : N 23,52

Trouvé : 23,37

Un essai de transposition analogue effectué avec l'alcool (VIII) a donné la 2,4, dinitro-phénylhydrazone d'acétone F = 124°.

NOR-HYDROXY-ACIDE (XIV_a) -

0,291 g d'aldéhyde (VI) dissous dans 3 cm³ d'alcool sont additionnés de 0,360 g de nitrate d'argent dans 0,5 cm³ d'eau, on y ajoute lentement en agitant à - 10° une solution de 0,218 g de potasse dans 3,5 cm³ d'eau. Après 48 heures à la température ambiante, on filtre et on lave le précipité avec 150 cm³ d'eau chaude. Les parties neutres sont ensuite épuisées par l'éther et la solution alcaline acidifiée par l'acide sulfurique dilué. Le précipité obtenu après un séjour en glacière, est essoré et recristallisé dans l'alcool ; il donne des aiguilles incolores fondant à 187°-189° [α]_D = - 39° (c = 0,76, alcool) - poids moléculaire donné par titration = 314, calculé = 306.

$C_{19}H_{30}O_3$: Calculé % : C 74,47 H 9,87

Trouvé : 73,94 10,17

ESTER METHYLIQUE (XIV_b) -

L'acide (XIV_a) est estérifié par le diazométhane ; l'ester méthylique se présente après recristallisation dans le méthanol sous forme de lamelles incolores F = 107°, [α]_D = - 51° (c = 0,866 alcool)

$C_{20}H_{32}O_3$: Calculé % : C 75,00 H 10,00

Trouvé : 74,96 10,18

ESSAI DE DECARBOXYLATION DU NOR-ACIDE (XIV_a) -

0,060 g de nor-acide sont chauffés dans un tube à boules, tout d'abord jusqu'à 160° sous 15 mm de pression, puis jusqu'à 260° (bain d'air) sous 0,01 mm. On n'observe aucun dégagement gazeux. Le spectre infrarouge du produit brut montre une bande-γ-lactone à 1 785 cm⁻¹, la bande carboxyle à 1 700 cm⁻¹ est encore présente ; après extraction à l'éther et séparation des fractions neutres et acides, on recouvre 0,040 g de fraction acide.

ACETYL-NOR-ACIDE (XIV_c) -

0,094 g d'hydroxy-acide (XIV_a) dissous dans 3 cm³ de pyridine auxquels on ajoute 2 cm³ d'anhydride acétique, sont laissés 18 heures à 20° ; après le traitement habituel, l'acétate est recristallisé dans l'alcool aqueux et se présente sous forme de paillettes incolores F = 165°-168°, [α]_D = - 66° (c = 1,07 alcool) poids moléculaire par titration 370 ; calculé : 348. Bandes infrarouges à 1 730 cm⁻¹, 1 700 cm⁻¹, 1 250 cm⁻¹.

C ₂₁ H ₃₂ O ₄ : Calculé % :	C	72,38	H	9,26
Trouvé :		72,45		9,11

ACETYL BROMO-γ-LACTONE (XV) -

0,050 g d'acétyl-acide (XIV_c) ont été dissous dans 1 cm³ de chloroforme, on a ajouté un équivalent de brome en solution chloroformique, soit 0,027 g ; la solution se décolore rapidement, après 5 minutes à la température ordinaire, on chasse le solvant sous vide et on chromatographie la substance (0,060 g d'huile) sur 2 g de trisilicate de magnésium : célite (2/1). 35 cm³ de benzène ont élués 0,058 g de substance qui ont donné 0,038 g de cristaux incolores, F = 195°-200°, [α]_D = - 18° (c = 0,78, alcool). Le spectre ultraviolet ne montre aucune absorption notable au-dessus de 220 mμ, le spectre infrarouge présente une bande γ lactone à 1 785 cm⁻¹, une bande -CO-d'ester à 1 730 cm⁻¹, et la bande acétyle à 1 250 cm⁻¹.

C ₂₁ H ₃₂ BrO ₄ : Calculé % :	C	59,02	H	7,31	Br	18,70
Trouvé :		59,00		7,28		18,96

ACETYL-CETO-γ-LACTONE (XVI) -

0,281 g d'acétyl-acide (XIV) dissous dans 5 cm³ d'acide acétique à 95 % sont additionnés de 0,250 g d'anhydride chromique (20²), dans 5 cm³ d'acide acétique à 95 %. On laisse 48 heures à la température ambiante. Après avoir décomposé l'excès de réactif avec le méthanol, le produit de la réaction (0,262 g) est fractionné par recristallisation dans le méthanol, il se forme un précipité cristallin neutre à la titration (0,080 g) qui, après deux cristallisations dans le méthanol, se présente sous forme d'aiguilles incolores, F = 210°-215°, [α]_D = + 8° (c = 1,04, alcool) λ_{max}. à 295 mμ ; ε = 72. Cette substance ne réagit pas avec la 2,4 dinitrophénylhydrazine.

$C_{21}H_{30}O_5$: Calculé % : C 69,58 H 8,34

Trouvé : 69,24 8,36

SAPONIFICATION DE L'ACETYL-CETO- γ -LACTONE (XVI) -

0,012 g d'acétyl-céto- γ -lactone sont dissous dans 1 cm³ d'alcool, on ajoute 0,112 g de potasse en pastilles, on chauffe à reflux $\frac{1}{2}$ heure, on acidifie ensuite par l'acide oxalique, on lave rapidement à l'éther ; après neutralisation et évaporation sous vide, on obtient 0,012 g de produit (XVII) qui fondent à 185°. Le spectre ultraviolet n'a pas d'absorption notable au-dessus de 220 m μ . Le spectre infrarouge présente des bandes à 3 500 cm⁻¹ (hydroxyle) et 1 700 cm⁻¹ (cyclohexanone).

Le produit est neutre à la titration.

ACETYL- γ -LACTONE (XVIII) -

0,029 g d'acétyl-nor-acide (XIV_c) et 0,5 cm³ d'acide formique sont chauffés $\frac{1}{2}$ heure à reflux. On chasse l'acide formique sous vide, on reprend par l'éther, on épuise avec le carbonate de sodium à 5 %. La fraction soluble dans le carbonate ne contient que des traces de produit ; la fraction insoluble (0,020 g) se sublime à 115° et fond après recristallisation dans l'alcool à 195°. Le spectre infrarouge présente des bandes à 1 773 cm⁻¹ (γ -lactone) 1 724 cm⁻¹ (CO-d'ester) et 1 250 cm⁻¹ (acétyle).

$C_{21}H_{32}O_4$: Calculé % : C 72,42 H 9,19

Trouvé : 72,07 9,35

ESSAI D'EPIMERISATION DE L'ACETYL- γ -LACTONE (XVIII) -

0,010 g de lactone (XVIII) sont chauffés avec une pastille de potasse 5 minutes à 200° au bain métallique. On reprend par l'eau et l'éther, on acidifie ; la fraction neutre ne contient que des traces de produit, on recueille 0,008 g de fraction acide à laquelle on ajoute 1 goutte d'acide acétique en solution étherée, on laisse quelques minutes au bain-marie, on évapore le solvant et on recristallise le produit dans l'alcool, on obtient 0,006 g de cristaux qui fondent à 195° et ne donnent pas de dépression en mélange avec l'hydroxy-lactone obtenue par saponification avec la potasse normale.

CETO- γ -LACTONE $\alpha\beta$ INSATUREE (XX) -

A 0,200 g de céto- γ -lactone (XIX) dissous dans 5 cm³ de tétrachlorure de carbone sec, on ajoute 0,140 g de N-bromo-succinimide et 0,030 g de carbonate de calcium, on chauffe 10 minutes à reflux et on irradie en même temps avec une lampe de 500 watts. Après refroidissement, on dilue avec

du tétrachlorure et on laisse précipiter en glacière, après filtration et évaporation du filtrat, on obtient 0,200 g d'huile ; le test de Beilstein est positif.

Débromuration. Le produit brut précédent est chauffé 2 heures avec 3 cm³ de collidine (2,4,6, triméthyl pyridine), puis on évapore le mélange sous vide, on reprend par l'éther, on lave à l'acide sulfurique dilué, après neutralisation et évaporation de l'éther, on obtient un résidu brun qui est chromatographié sur 6 g de trisilicate de magnésium : célite 2/1. Les éluats benzène et benzène : éther 9/1 (0,123 g) sont recristallisés dans le cyclohexane, on obtient des cristaux $F = 150^\circ$, $[\alpha]_D = +7^\circ$ ($c = 1,16$ chloroforme) ; $\lambda_{\text{max.}} = 225 \text{ m}\mu$; $\epsilon = 8400$, le spectre infrarouge présente une bande à 1660 cm^{-1} (cyclohexenone).

ESSAI DE BROMURATION DE LA CETO- γ -LACTONE $\alpha\beta$ INSATUREE (XX) -

0,100 g de cétone (XX) et 0,072 g de N-bromo-succinimide sont dissous dans 2,5 cm³ de tétrachlorure de carbone, on ajoute 0,020 g de carbonate de calcium et on chauffe à reflux 3/4 d'heure sous une lampe de 300 watts, on ajoute du tétrachlorure, on filtre le précipité ; après évaporation du solvant, on soumet le résidu à un traitement avec la collidine, après extraction comme précédemment et recristallisation du produit dans le cyclohexane on retrouve la ceto- γ -lactone inchangée.

Si on effectue la bromuration durant des temps plus longs, on obtient des huiles ; l'analyse montre qu'il y a eu aromatisation de la molécule.

CHAPITRE IV

PRÉPARATION DES HYDROCARBURES NOR-DARUTÈNE ET NOR-PIMARÈNE

NOR-DARUTENE (XXI) -

0,160 g de nor-cétone (IX) dissous dans 4,5 cm³ de diéthylène glycol ont été réduits selon Huang-Minlon. Après extraction, la substance obtenue est chromatographiée sur 5 g d'alumine (activité I). Après avoir élué par 60 cm³ d'éther de pétrole, on recueille 0,089 g de produit qui, par recristallisation dans l'alcool, donnent des cristaux fondant à 42° [α]_D = + 30°. Le produit est homogène en chromatographie en phase gazeuse.

C ₁₉ H ₃₂ :	Calculé % :	C	87,62	H	12,38
	Trouvé :		87,66		12,56

ACIDE DIHYDROXY-PIMARIQUE -

a) oxydation par le tétr oxyde d'osmium.

1,1 g d'acide pimarique (II) sont dissous dans 60 cm³ d'éther anhydre, on ajoute 1 g de tétr oxyde d'osmium dissous dans 60 cm³ d'éther anhydre ; on laisse 4 jours à la température ambiante et à l'obscurité ; puis on chasse l'éther sous vide et on fait bouillir le résidu avec 13,405 g de mannitol et 4,410 g de potasse, on ajoute un mélange de 33 cm³ d'eau, 33 cm³ d'alcool et 3,3 cm³ de benzène. On laisse 5 heures à reflux, on chasse l'alcool et le benzène sous vide, on neutralise avec l'acide dilué et on épuise à l'éther ; après évaporation du solvant, on obtient un résidu cristallin.

b) oxydation du sel de potassium de l'acide pimarique par le permanganate.

2 g d'acide pimarique sont additionnés de 63,5 cm³ d'une solution de potasse 0,104 N (2 équivalents), on complète à 2 litres avec de l'eau distillée, on ajoute, en maintenant la température aux environs de 15°, 149,6 cm³ d'une solution à 1 % de permanganate de potassium. Le mélange vire au brun au bout de 5 minutes, on détruit le bioxyde de manganèse formé par l'anhydride sulfureux sans dépasser la neutralité, le produit précipite, on filtre, on lave le précipité à l'eau distillée ; après recristallisation dans l'alcool, on obtient un mélange des diols isomères.

NOR-ALDEHYDO-ACIDE (XXV) -

1 g d'acide dihydroxy-pimarique est dissous dans 70 cm³ d'alcool à 95°, on ajoute 80 cm³ d'une solution M/20 d'acide paraperiodique, on laisse 18 heures à 20° et à l'obscurité, on ajoute une solution concentrée de bicarbonate de sodium jusqu'à neutralité ; on dilue avec 3 volumes d'eau et on laisse précipiter en glacière ; on filtre, on obtient l'aldéhydo-acide qui, après recristallisation dans le méthanol, se présente sous forme de cristaux $F = 217^\circ$, $[\alpha]_D = +120^\circ$ ($c = 1,0$, chloroforme).

La semi-carbazone préparée de la manière habituelle fond à 200°.

NOR-ACIDE PIMARIQUE (XXVI) -

A 1 g de semicarbazone de l'aldéhydo-acide (XXV), on ajoute 0,670 g de sodium, 17,5 cm³ de diéthylène glycol et 0,2 cm³ d'hydrate d'hydrazine. On laisse 10 heures à reflux à 233°. On dilue avec l'eau, on neutralise par l'acide sulfurique dilué, on extrait à l'éther ; après évaporation du solvant, le nor-acide cristallise, après plusieurs recristallisations dans l'alcool, le produit fond à 238°, $[\alpha]_D = +17^\circ$ ($c = 0,8$, chloroforme).

NOR-PIMARINOL (XXVII) -

0,450 g d'acide nor-pimarique (XXVI) sont dissous dans 30 cm³ d'éther anhydre, on y ajoute 0,2 g d'hydrure de lithium et d'aluminium en suspension dans 20 cm³ d'éther anhydre, on attend $\frac{1}{2}$ heure, puis on décompose l'excès d'hydrure formé par l'acide sulfurique N, lorsque le dégagement d'hydrogène a cessé, on recueille la phase étherée que l'on lave jusqu'à neutralité ; après évaporation du solvant, on obtient un produit cristallin qui, après recristallisation dans l'alcool, donne des cristaux $F = 105^\circ$, $[\alpha]_D = +30^\circ$ ($c = 1,0$, chloroforme) ; le spectre infrarouge présente une bande hydroxyle à 3 400 cm⁻¹.

C₁₉H₃₂O : Calculé % : C 82,54 H 11,66

Trouvé : 82,62 11,40

TOSYLATE DE NOR-PIMARINOL (XXVIII) -

0,250 g d'alcool (XXVII) et 0,350 g de chlorure de para-toluène sulfonyle (chlorure de tosylo) sont dissous dans 1,2 cm³ de pyridine, on laisse 5 jours à 20° et à l'obscurité, puis on extrait à l'éther, on lave avec de l'acide sulfurique normal, puis à l'eau, la solution étherée est ensuite évaporée. On obtient 0,395 g de produit qui, après recristallisation dans le méthanol, fond à 103°, $[\alpha]_D = +42^\circ$ (c = 1,0, chloroforme) :

C₂₆H₃₈O₃S : Calculé % : C 72,52 H 8,90

Trouvé : 72,61 8,77

a) détosylation de (XXVIII) par l'hydrure de lithium et d'aluminium.

0,310 g de tosyl nor-pimarinol et 0,300 g d'hydrure sont dissous dans un mélange de benzène : éther 1:1 (7,5 cm³). On chauffe 18 heures à reflux. On décompose l'excès d'hydrure par l'acide sulfurique normal, la solution éthéro-benzénique est ensuite lavée à l'eau jusqu'à neutralité et évaporée. On chromatographie le produit (0,089 g) sur 5 g d'alumine d'activité I. On recueille 0,069 g d'huile élués par 30 cm³ d'éther de pétrole $[\alpha]_D = +28,5^\circ$ (c = 1,0, chloroforme).

Les éluats précédents (0,069 g) sont rechromatographiés sur une colonne d'oxyde de fer (18 g), (40), on élue par le pentane :

Eluats	cm ³ d'élution	mg élués
1 à 6	1	0
7	1	18
8	1	15
9	1	16
10	1	8
11	1	4
12	1	4
13	1	2
14	1	2
15 à 20	1	5

L'éluat 7 donne des cristaux, après plusieurs recristallisations dans l'alcool, on obtient un produit F = 36-40°, $[\alpha]_D = +20^\circ$ (c = 0,88, chloroforme). Une nouvelle cristallisation dans l'alcool aqueux donne 1 mg de produit F = 42°.

b) passage par le benzyl-thio éther (XXIX) et réduction de celui-ci par le Nickel de Raney.

A 0,430 g de dérivé sulfonique, on ajoute 0,200 g de benzyl mercaptan (α -toluène-thiol), 0,050 g de sodium et 2,63 g de diéthylène-glycol monométhyl-éther, on chauffe à reflux 4 heures, puis on évapore sous vide l'excès de benzyl-mercaptan. Le benzyl-thio éther est alors mis à reflux 18 heures avec 2,5 g de Nickel de Raney, on ajoute 10 cm³ d'alcool. Après filtration et évaporation, on chromatographie sur 10 g alumine (activité I), on obtient 0,140 g d'huile, élués par 20 cm³ d'éther de pétrole, qui sont aussitôt

rechromatographiés sur une colonne de 40 g d'oxyde de fer et élués avec le pentane :

éluats	<u>cm³ d'élution</u>	<u>mg élués</u>
1 à 9	0,5	0
10	0,5	2
11	"	10
12	"	11
13	"	12
14	"	17
15	"	8
16	"	4
17	"	3
18	"	3
19	"	4
20	"	2
21	"	1
22	"	1
23 à 27	"	0

Les fractions 12, 13, 14 sont semi-cristallines, on les distille dans un tube à boules sous 0,01 mm à 70°-85° (température du bain d'air), on obtient une huile, on parvient à recristalliser le produit dans l'alcool à la température de - 40°, mais il redevient liquide à température ambiante ; après 4 cristallisations dans l'alcool, on obtient des cristaux F = 40° (0,0057 g) dont on mesure le pouvoir rotatoire $[\alpha]_D = + 20^\circ$ (c = 1,15, chloroforme).

Le spectre infrarouge est identique à celui du nor-darutène.

Les hydrocarbures nor-darutène et nor-pimarène ont le même temps de rétention en chromatographie en phase gazeuse et leur mélange ne donne qu'un seul pic (Pye-Argon chromatograph, Support chromosorbe Johns Manville 30/60 mesh, acid washed. Huile de silicone 550, Dow-Corning Corp. (célite 5 % de silicone). Température = 225°, vitesse = 12 inches/heure, Voltage = 1 250 V).

NOR-DARUTANE-DIOL (XXX) ET NOR-PIMARANE-DIOL (XXXI) -

0,100 g de nor-darutène (XXII) et 0,150 g de tétraoxyde d'osmium dissous dans 12 cm³ d'éther anhydre sont laissés deux semaines à température ambiante et à l'obscurité ; après évaporation de l'éther, on ajoute au résidu 1,345 g de mannitol et 0,441 g de potasse auxquels sont adjoints 3,3 cm³ d'eau, 3,3 cm³ d'alcool et 0,33 cm³ de benzène on chauffe à reflux 5 heures et on évapore l'alcool et le benzène sous vide, puis on neutralise par l'acide sulfurique dilué et on extrait à l'éther ; après évaporation de l'éther, le produit cristallise. Après plusieurs recristallisations dans l'alcool aqueux, puis dans l'alcool pur, on obtient des cristaux F = 150°, $[\alpha]_D = 0^\circ$ (c = 1,0, chloroforme)

C ₁₉ H ₃₄ O ₂ : Calculé % :	C	77,49	H	11,64
Trouvé :		77,27		11,86

Le nor-pimarane-diol (XXXI) préparé à partir du nor-pimarène (0,050 g) traité de la même façon que le nor-darutane-diol, fournit le pimarane-diol $F = 150^\circ$, $[\alpha]_D = 0^\circ$; (c = 1,0 chloroforme).

$C_{19}H_{34}O_2$: Calculé % : C 77,49 H 11,64

Trouvé : 77,60 11,88

Les spectres infrarouges de ces deux diols sont identiques.

CHAPITRE V

EMPLACEMENT DU GLUCOSE

DITRITYL DARUTOSIDE -

A 0,5 g de darutoside on ajoute 1,1 g (50 % d'excès) de chlorure de triphényl méthane (chlorure de trityle) fraîchement recristallisé dans l'éther de pétrole, puis 5 cm³ de pyridine; on laisse 5 jours à la température de 20°, on décompose dans l'eau glacée et on épuise au chloroforme, le produit est assez peu soluble, il faut ajouter de grandes quantités de chloroforme, après évaporation du chloroforme, on recueille 1,1 g de produit amorphe que l'on chromatographie sur une colonne de 40 g d'acide silicique.

Les éluats éther de pétrole : benzène 4:1 donnent 0,165 g de triphényl carbinol, identifié par son point de fusion et son spectre infrarouge, les éluats éther donnent 0,8 g de substance amorphe F = 110-120°, qui est rechromatographiée sur une colonne de 15 g d'alumine d'activité II, on élue avec l'éther 0,675 g de substance amorphe F = 135-137°, $[\alpha]_D = -17^\circ$

$C_{64}H_{72}O_8$	Calculé % :	C	79,30	H	7,40	Rast	968
	Trouvé :		79,23		7,27		816

CHAPITRE VI

ISODARUTIGÉNOLS B ET C

OBTENTION DES ISODARUTIGENOLS B et C : HYDROLYSE ACIDE DU DARUTOSIDE -

9 g de darutoside sont dissous dans 180 cm³ d'alcool à 95° ; on ajoute 180 cm³ d'une solution aqueuse d'acide sulfurique 2 N. On laisse 20 heures à reflux, on dilue le mélange avec l'eau et on évapore l'alcool sous vide. On extrait au chloroforme et on lave jusqu'à neutralité. Après séchage des extraits chloroformiques sur sulfate de sodium et évaporation, on obtient un résidu amorphe, coloré en jaune et qui est chromatographié sur 180 g d'alumine d'activité II. Le volume de chaque élution est de 700 cm³.

1	benzène	0,210 g	} Substance A
2	-	1,009	
3	-	0,080	
4	benzène + éther 4:1	0,096	} Isodarutigénol-B
5	-	1,000	
6	-	0,981	
7	-	0,609	
8	-	0,081	
9	benzène + éther 1:1	0,036	} Isodarutigénol-C
10	benzène + éther 1:1	0,022	
11	éther	0,005	
12	éther	0,006	
13	Ether + méthanol 9:1	0,600	
14	-	0,496	
15	-	0,460	
16	-	0,166	
17	-	0,094	
18	-	0,020	

Les éluats 1 et 2 sont réunis, ils forment une masse semi-cristalline, le spectre infrarouge présente des bandes à 3 330 cm⁻¹ (hydroxyle), 900 cm⁻¹

(vinyle) et $1\,000\text{ cm}^{-1}$ et à $1\,715\text{ cm}^{-1}$ une faible bande carbonyle. Nous n'avons pas examiné ce produit de plus près.

Les éluats 5, 6, 7, sont réunis et cristallisés dans le benzène, puis dans l'alcool jusqu'à point de fusion constant $F = 183^\circ$, $[\alpha]_D = +15^\circ$, ce produit constitue l'isodarutigénol-B ; le spectre infrarouge présente des bandes à $3\,400\text{ cm}^{-1}$ (hydroxyle), $1\,040\text{ cm}^{-1}$ (alcool primaire), $1\,068\text{ cm}^{-1}$ (oxyde constituant un cycle à 5 chaînons tendu)

$C_{20}H_{34}O_3$: Calculé % :	C	74,49	H	10,63
Trouvé :		74,29		10,31

Les éluats 13 à 18 fournissent après recristallisation dans l'alcool, puis le benzène, l'isodarutigénol-C, $F = 155^\circ$, $[\alpha]_D = -68^\circ$. Le spectre infrarouge présente une bande à $3\,400\text{ cm}^{-1}$ (hydroxyle) :

$C_{20}H_{34}O_3$: Calculé % :	C	74,49	H	10,63
Trouvé :		74,23		10,46

INTERCONVERSION ISODARUTIGENOL-B, ISODARUTIGENOL-C -

a) Hydrolyse acide de l'isodarutigénol-B :

0,200 g d'isodarutigénol-B sont dissous dans 4 cm^3 d'alcool à 95° , on ajoute 4 cm^3 d'une solution aqueuse d'acide sulfurique 2 N. Après 20 heures à reflux, on opère comme lors de l'hydrolyse acide du darutoside, on obtient 0,187 g de substance cristalline que l'on chromatographie sur 4 g d'alumine (activité II), chaque élution étant de 20 cm^3 .

		mg. élués
1 benzène + éther	9:1	15
2 benzène + éther	9:1	05
3 benzène + éther	4:1	13
4 -	-	22
5 -	4:1	05
7 benzène + éther	1:1	12
8 benzène + éther	1:1	01
9 éther		0
10 éther		0
11 éther + méthanol	9:1	75
12 éther + méthanol	9:1	05

Les éluats 1 à 7 sont recristallisés dans le benzène, on obtient des cristaux $F = 183^\circ$ $[\alpha]_D = +15^\circ$ ($c = 1,0$, alcool). Pas de dépression de point de fusion en mélange avec l'isodarutigénol-B de départ.

Les éluats 11 et 12 sont recristallisés dans le benzène, puis dans l'alcool jusqu'à point de fusion constant $F = 155^\circ$, $[\alpha]_D = -68^\circ$ ($c = 1,0$, alcool). Pas de dépression de point de fusion en mélange avec l'isodarutigénol-C.

b) Hydrolyse acide de l'isodarutigénol-C :

0,150 g d'isodarutigénol-C sont dissous dans 3 cm³ d'alcool à 95°, on ajoute 3 cm³ d'une solution d'acide sulfurique 2 N, on met 20 heures à reflux et on opère ensuite comme à l'accoutumé ; on obtient une substance cristalline que l'on chromatographie sur une colonne de 3 g d'alumine (activité II), chaque élution étant de 20 cm³.

			<u>mg élués</u>
1	benzène		0
2	benzène + éther	9:1	3
3	benzène + éther	9:1	9
4	benzène + éther	4:1	5
5	-	-	5
6	-	-	20
7	-	-	23
8	-	-	3
9	benzène + éther	1:1	1
10	éther		1
11	éther		0
12	éther + méthanol	9:1	17
13	éther + méthanol	9:1	37
14	-	-	13
15	-	-	1

Les éluats 4 à 9 sont recristallisés dans le benzène et donnent l'isodarutigénol-B, F = 183°, $[\alpha]_D = +15^\circ$ (c = 2,3 alcool).

Les éluats éther + méthanol donnent l'isodarutigénol-C F = 155° $[\alpha]_D = -68^\circ$ (c = 0,77 alcool).

OXYDATION PERIODIQUE DE L'ISODARUTIGENOL -B ET DE L'ISODARUTIGENOL-C -

Technique : 0,020 g de substance dissous dans 5 cm³ d'alcool à 95° sont additionnés de 5 cm³ d'acide paraperiodique M/20. Au bout de 18 heures, on ajoute :

10 cm³ d'une solution saturée de bicarbonate de sodium,

7 cm³ d'une solution N/10 d'acide arsénieux,

1 cm³ d'iodure de potassium à 20 %.

Après 1/4 d'heure d'attente, on dose l'excès d'acide arsénieux par l'iode 0,103 N.

Quantité de substance en mg	Isodarutigénol-C 20,0	Isodarutigénol-B 20,2
Titration par l'iode 0,103 N, en cm ³	1,3	0,15
At. d'O consommés pour 1 mole, trouvé :	1,04	négligeable
At. d'O consommés pour 1 mole d' α -glycol Théorie :	1	1

ISOMERISATION DU TRIACETATE DE DARUTIGENOL (XXXV) EN TRI- ACETATE D'ISODARUTIGENOL-C (XXXII) -

0,075 g de triacétate de darutigénol, dissous dans 6 cm³ d'acide acétique glacial, sont agités avec 0,020 g d'oxyde de platine (catalyseur d'Adam), en présence d'hydrogène. Après 5 minutes, la quantité théorique d'hydrogène nécessaire à l'hydrogénation du catalyseur a été consommée ; on laisse 17 heures sans que la substance absorbe d'hydrogène, on filtre alors le catalyseur et on obtient un produit cristallin qui, après recristallisation dans le méthanol, fond à 120°, $[\alpha]_D = -80^\circ$ (c = 2,0 chloroforme) ; pas de dépression de point de fusion en mélange avec le triacétate d'isodarutigénol-C.

$C_{26}H_{40}O_6$: Calculé % : C 69,61 H 8,99 CO (CH₃) 10,27
 Trouvé : 69,41 9,01 9,56

TRIIACETATE D'ISODARUTIGENOL-C (XXXII) -

0,242 g d'isodarutigénol-C sont dissous dans 4 cm³ de pyridine, on ajoute 3 cm³ d'anhydride acétique ; après 56 heures à la température de 20°, on ajoute du méthanol pour décomposer l'excès d'anhydride acétique, on verse la solution dans l'eau glacée et on extrait à l'éther, après neutralisation, séchage de la solution étherée sur sulfate de sodium et évaporation, on obtient des cristaux qui, recristallisés dans le méthanol, fondent à 120°, $[\alpha]_D = -80^\circ$. Le spectre infrarouge ne présente plus de bandes hydroxyles dans la région de 3 400 cm⁻¹.

$C_{26}H_{40}O_6$: Calculé % : C 69,61 H 8,99 CO(CH₃) 10,27
 Trouvé : 69,79 9,41 9,56

EPOXY-TRIIACETATE (XXXIII) -

0,100 g de triacétate (XXXII) dissous dans 2,5 cm³ de chloroforme sont additionnés de 2,5 cm³ d'une solution 0,3 N d'acide perbenzoïque. Après 3 jours à la température de 20°, on dilue avec de l'éther et on lave avec

une solution glacée de potasse à 2,5 %, puis à l'eau jusqu'à neutralité. L'extrait éthéro-chloroformique après séchage sur sulfate de sodium est évaporé, on obtient par cristallisation dans l'alcool aqueux des aiguilles F = 110°.

$C_{26}H_{40}O_7$: Calculé % :	C	67,21	H	8,68
Trouvé :		67,50		8,65

OXYDATION CHROMIQUE DU TRIACETATE D'ISODARUTIGENOL-C -

0,272 g de triacétate (XXXII) sont dissous dans 3 cm³ d'acide acétique glacial, on ajoute 0,266 g d'anhydride chromique (20²) dissous dans 7 cm³ d'acide acétique glacial. On laisse 24 heures à la température ambiante, puis on décompose l'excès d'anhydride chromique par le méthanol, et on extrait à l'éther ; on lave la solution étherée par la soude diluée, puis à l'eau jusqu'à neutralité ; après évaporation du solvant, on obtient 0,294 g de substance cristalline qui donne, par recristallisation dans le méthanol, des aiguilles F = 173°, $[\alpha]_D = -50^\circ$ (c = 1,03 alcool).

$C_{26}H_{38}O_7$: Calculé % :	C	67,51	H	8,28
Trouvé :		67,31		8,17

Le spectre infrarouge présente des bandes à 1 660 cm⁻¹ (cyclohexenone) ; dans l'ultraviolet λ_{max} : 249 m μ ; ϵ = 11 000.

OXYDATION DE LA CETONE (XXXIV) -

0,093 g de cétone sont additionnés d'une solution d'anhydride chromique dans l'acide acétique, contenant 1,5 % d'anhydride chromique (0,032 g) ; on laisse 48 heures à la température ambiante, puis on chauffe à 50° pendant 5 heures. Après extraction et décomposition comme à l'accoutumé, on récupère la cétone inchangée.

DIACETATE D'ISODARUTIGENOL-B (XXXVII) -

0,100 g d'isodarutigénol-B dissous dans 3 cm³ de pyridine auxquels on ajoute 1 cm³ d'anhydride acétique, sont laissés 48 heures à la température ambiante ; on décompose avec l'eau glacée et on extrait à l'éther ; après évaporation du solvant, le produit se présente sous forme de paillettes incolores qui, après recristallisation dans le méthanol aqueux, fondent à 96°, $[\alpha]_D = -3^\circ$ (c = 2,66, alcool). Le spectre infrarouge ne présente plus de bandes hydroxyles dans la région de 3 400 cm⁻¹.

$C_{24}H_{38}O_5$: Calculé % :	C	70,90	H	9,42	CO(CH ₃)	7,4
Trouvé :		71,11		9,47		7,24

CETO- γ -LACTONE (XXXVIII) -

0,800 g d'isodarutigénol-B sont dissous dans 12 cm³ d'acide acétique à 95 %. On ajoute 0,800 g d'anhydride chromique (5/2 O²) dissous dans 13 cm³ d'acide acétique à 95 %. On laisse 24 heures à 20° et on extrait en séparant les fractions neutres et acides ; on obtient 0,300 g d'une substance neutre, cristalline, qui, après recristallisation dans l'alcool, fond à 130°, $[\alpha]_D = + 7^\circ$ (c = 1,0 chloroforme) le spectre infrarouge présente des bandes à 1 689 cm⁻¹ (cyclohexanone et 1 773 cm⁻¹ - γ -lactone).

C ₁₈ H ₂₈ O ₃ : Calculé % :	C	74,96	H	9,27
Trouvé :		74,92		9,34

Semi-carbazone F = 215°

C ₂₀ H ₃₁ N ₃ O ₃ : Calculé % :	C	66,48	H	8,58	N	11,63
Trouvé :		66,56		8,44		12,03

ACETYL- γ -LACTONE (XXXIX) -

A 0,537 g de diacétate (XXXVII) dissous dans 7 cm³ d'acide acétique à 95 %, on ajoute 0,350 g d'anhydride chromique (2 O²) dissous dans 10 cm³ d'acide acétique à 95 %. On laisse à 20° durant 24 heures et on opère comme précédemment. On obtient 0,500 g de produit brut que l'on recristallise dans l'éther de pétrole ; après plusieurs recristallisations, on recueille 0,197 g de produit F = 195° $[\alpha]_D = - 2^\circ$ (c = 0,78 chloroforme).

Le spectre infrarouge présente des bandes à 1 764 cm⁻¹ (γ -lactone), 1 742 cm⁻¹ (-CO- ester), 1 250 cm⁻¹ (acétate) ; le spectre infrarouge du produit impur présente une faible bande δ -lactone.

TRIOL (XL) -

0,171 g de céto- γ -lactone (XXXVIII) sont dissous dans 5 cm³ de méthanol, on ajoute 0,240 g de borohydrure de sodium et 1 cm³ d'eau. On laisse 24 heures à 20°, puis on décompose avec l'acide acétique jusqu'à pH 6, on ajoute de l'eau et on filtre le précipité formé, on recristallise dans le méthanol aqueux et on obtient un produit qui fond à 178°, $[\alpha]_D = + 8^\circ$ (c = 1,68 chloroforme) ; le spectre infrarouge présente une bande hydroxyle à 3 571 cm⁻¹ et une bande d'alcool tertiaire à 1 150 cm⁻¹, il n'y a plus de bande de γ -lactone dans la région de 1 780 cm⁻¹.

C ₁₉ H ₃₄ O ₃ : Calculé % :	C	73,50	H	11,04
Trouvé :		73,56		11,08

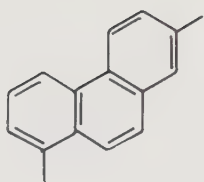
ACETATE DU TRIOL (XLI) -

A 0,100 g du triol (XL), on ajoute 1,7 cm³ de pyridine et 1,2 cm³ d'anhydride acétique ; on laisse 56 heures à 20°, on épuise comme à l'accoutumé, on recristallise le produit dans le méthanol, on obtient des paillettes F = 130°.

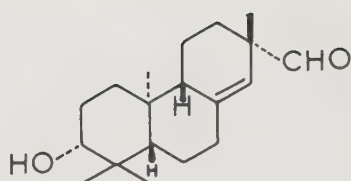
Le spectre infrarouge présente une bande hydroxyle à 3 571 cm⁻¹ -CO-d'ester, à 1 730 cm⁻¹, acétate à 1 250 cm⁻¹ et alcool tertiaire à 1 150 cm⁻¹.

C₂₃H₃₈O₅ : Calculé % : C 70,01 H 9,71

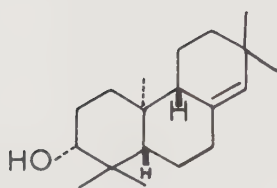
Trouvé : 69,82 9,73



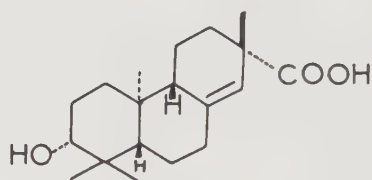
I



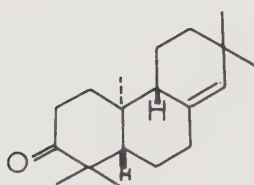
II



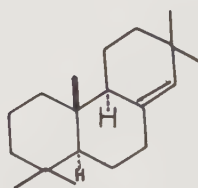
III



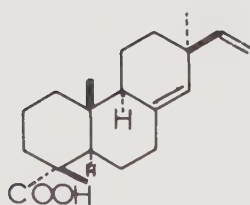
IV



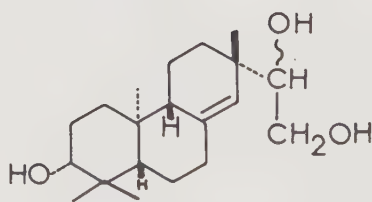
V



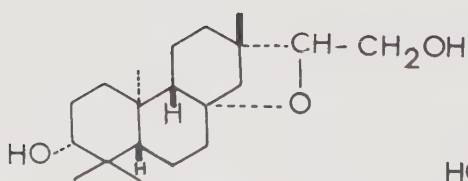
VI



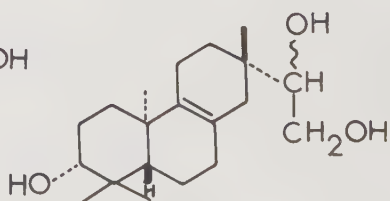
VII



VIII



IX



X

RÉSUMÉ

Nous avons démontré la structure du darutoside, principe de *Siegesbeckia orientalis*. Le darutoside est formé de D-glucose et d'un aglycone, le darutigénol, diterpène-triol tricyclique.

Les analyses élémentaires et la détermination de poids moléculaire par la méthode de Rast ainsi que la mise en évidence de trois hydroxyles et d'une double liaison, nous incitèrent à écrire pour le darutigénol une formule diterpénique tricyclique hypothétique, fondée sur la règle isoprénique.

En appliquant la méthode classique de déshydrogénation au darutigénol, nous avons obtenu un hydrocarbure aromatique : le pimanthrène (I) produit de déshydrogénation de certains diterpènes tri- et tétracycliques.

Nous avons ensuite, par des méthodes de dégradation, localisé la position des groupements fonctionnels dans la molécule : en particulier, par formation du nor-hydroxy-aldéhyde (II), nous avons montré l'existence d'une chaîne latérale de deux carbones, qui porte un groupement α -glycol ; ce nor-hydroxy-aldéhyde donne, par réduction, un mono-nor-alcool (III) dont l'aptitude à la transposition rétropinacologique a permis de localiser la position du troisième hydroxyle dans le darutigénol ; celui-ci se trouve en position 3. Le darutigénol est le premier diterpène pour lequel la présence d'un hydroxyle en 3 ait été démontrée. L'oxydation du nor-hydroxy-aldéhyde (II) en nor-acide (IV) et la formation de lactones ont permis de placer la double liaison.

L'hydrocarbure nor-darutène préparé à partir de la nor-cétone (V) est l'énantiomère de l'hydrocarbure nor-pimarène (VI) obtenu à partir de l'acide pimarique (VII) ; ceci nous a permis d'établir définitivement la structure du darutigénol, y compris la stéréochimie.

La stéréochimie du darutigénol est inversée par rapport à celle de l'acide pimarique aux centres 5, 10 et 9.

La comparaison des différences de rotation moléculaire au centre 13 dans les séries de l'acide pimarique et du darutigénol montre qu'il y a aussi inversion à ce centre. Cette méthode des différences de rotation moléculaire appliquée à l'hydroxyle en 3 dont la nature équatoriale a été prouvée, montre que cet hydroxyle possède la configuration α . La formule (VIII), où demeure encore à déterminer la configuration de l'hydroxyle en position 16, représente donc le darutigénol.

Le D-glucose serait fixé sur l'hydroxyle secondaire en 16, par son groupement semi-aldéhydique.

Nous avons également étudié la structure de deux isomères du darutigénol, qui se forment en milieu acide et nous leur avons attribué les formules (IX) et (X).

EXPOSÉ DE QUELQUES RÉSULTATS OBTENUS AU COURS DE NOTRE ÉTUDE

Les spectres ultraviolets du darutigénol et de l'isodarutigénol-C présentent une anomalie par rapport à ce que l'on observe dans les composés ayant une double liaison dans leur molécule.

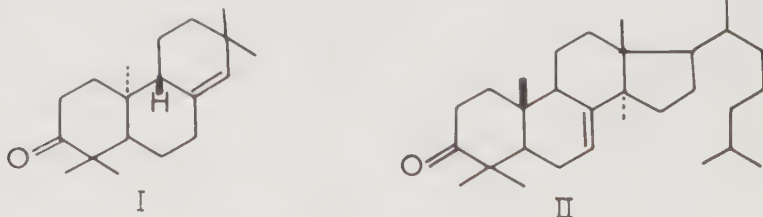
Dans la région de l'ultraviolet lointain, le darutigénol, dont la double liaison est trisubstituée, absorbe à 202 m μ , alors que l'isodarutigénol-C, dont la double liaison est tétrasubstituée, absorbe à 193 m μ .

Ceci est en contradiction avec les données couramment admises selon lesquelles une double liaison tétrasubstituée absorbe à une longueur d'onde plus élevée qu'une double liaison trisubstituée (63).

Notons que le spectre ultraviolet présente pour le darutigénol- une extinction de 2 200 à 215 m μ et 27 à 240 m μ ; tandis que l'isodarutigénol-C a une extinction de 1 000 à 215 m μ et de 20 à 240 m μ .

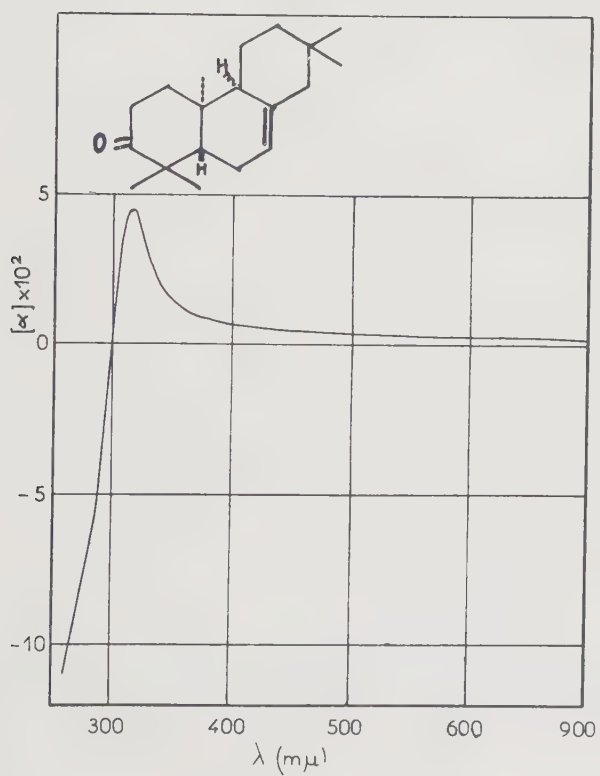
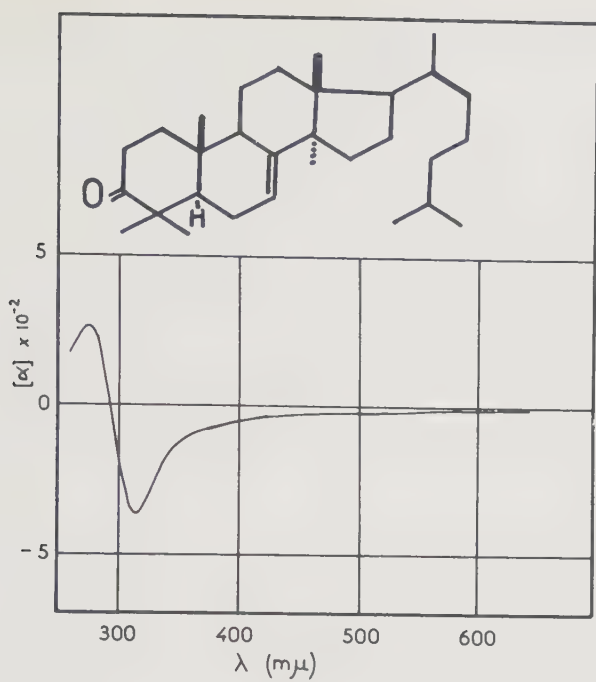
Ces dernières valeurs, sans être en contradiction totale avec les données de Bladon et Henbest (63), ne permettent pas de conclure, en ce qui concerne la position de la double liaison dans le darutigénol et dans l'isodarutigénol-C.

La courbe de dispersion rotatoire de la nor-cétone (I) a été mesurée comparativement avec celle du lanostène 7-one 3 (II) alors que l'on pensait que la double liaison dans le darutigénol était en position 7,8. L'effet Cotton est positif dans le cas de la nor-cétone et négatif dans le cas du lanostène 7-one 3.



On sait que la courbe de dispersion rotatoire des céto-3-5 α stéroïdes a un effet Cotton positif et que l'introduction d'une double liaison en quelque endroit de la molécule ne modifie pas le signe de la courbe, tout au plus son amplitude (80) (81) (82).

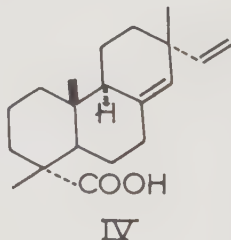
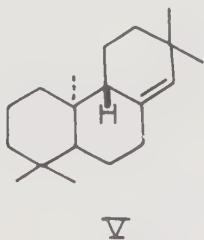
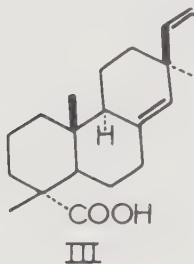
Mais pour les triterpènes, et les stérols diméthylés en position 4, la courbe a un effet Cotton négatif (effet 4,4 diméthyle) ; si la cétone considérée possède une double liaison en 8,9, le signe de l'effet Cotton est inversé alors qu'il demeure négatif si la double liaison est en position 7,8. Le lanostène -8 one-3 a un effet Cotton positif, alors que la lanostène -7 one-3 a un effet Cotton négatif.



Bien que les règles connues concernant la dispersion rotatoire (46) laissent prévoir qu'une double liaison en position 8,14 n'interdirait pas la comparaison de céto-3 diterpènes avec des cétones triterpéniques, il manquait jusqu'ici un produit de référence en série diterpénique. La nor-cétone (I) pourrait être utile lors de l'étude de nouveaux diterpènes hydroxylés en 3. On sait que de tels diterpènes ont été isolés récemment (23) (36).

Une autre remarque a été faite lors de l'étude des spectres de Résonance Magnétique Nucléaire.

Dans l'acide pimarique (III), l'acide sandaracopimarique (IV), le darutigénol et le nor-darutène (V) où l'enchaînement des cycles est trans-anti et où la double liaison est en position 8,14, on observe un groupe de pics situés à 125 cycles par seconde (83) (72) qui n'apparaît pas dans les spectres de l'acide isopimarique et du rimuène⁽¹⁾. Il serait intéressant de savoir si cette particularité se retrouve dans d'autres composés possédant ces mêmes structures partielles, auquel cas elle pourrait être utilisée comme donnée caractéristique de tels enchaînements.



Dans la série des isodarutigénols, nous retiendrons l'interconversion des isodarutigénols-B et C en milieu acide dilué. Cette facilité avec laquelle se fait la réaction peut être due à la tension du cycle furannique de l'isodarutigénol-B, qui possède trois carbones en commun avec le cycle hexanique.

(1) Les récents travaux (84) remettant en question la stéréochimie de l'acide isopimarique et du rimuène, ne nous permettent plus de leur attribuer les formules encore récemment admises (73) (83).

BIBLIOGRAPHIE

- (1) L. AUFFRAY, cité par DARUTY de GRANDPRE - Bull. Soc. Med. de l'Ile Maurice, 1888.
- (2) BOCHRA FARAG KHALIL - Thèse de Pharmacie, Strasbourg, 1940.
- (3) L. RUZICKA, J. MEYER - Uber Sesquiterpeneverbindungen I. Uber führung des cadinens in einen Naphtalinkohlenwasserstoff. Helv. Chim. Acta, 4, 505 (1921).
- (4) a) L. RUZICKA - The isoprene rule and the biogenesis of terpenic compounds Experientia, 9, 357 (1953).
- (5) E. DEMOLE, E. LEDERER - Isolement du phytol, de l'isophytol et du géranyl-linalol à partir de l'essence concrète de jasmin. Bull. Soc. Chim. France, 1128 (1958).
- (6) S. BORY, C. ASSELINEAU - Transformation du manool en hydrocarbures tricycliques diéniques dérivés du pimarane. Bull. Chim. France, 1355 (1961).
- (7) P. de MAYO - Mono- and sesquiterpenoids. Interscience Publ. Inc. New York, 1959.
- (8) L. H. ZALKOW, F. X. MARKLEY, C. DJERASSI - Terpenoids. XLVIII. The absolute configuration of Eremophilone and related sesquiterpenes. J. Am. Chem. Soc., 82, 6354 (1960).
- (9) a) J. IWASA, Z. KUMAZAVA, M. NAKAJIMA - Structure of Grayanotoxins. Chem. Ind., 511 (1961).
b) H. KAKISAWA, M. KURONO, S. TAKAHASHI, Y. HIRATA - Structure of Grayanotoxin I and III. Tetrahedron Lett., 59 (1961).
- (10) J. WURSCH, R. L. HUANG, K. BLOCH - The origin of the isöctyl side chain of Cholesterol. J. Biol. Chem., 195, 439 (1952).
- (11) R. B. WOODWARD, K. BLOCH - The cyclisation of squalene in cholesterol synthesis. J. Am. Chem. Soc., 75, 2 023 (1953).

- (12) D.E. WOLF, C.H. HOFFMAN, P.E. ALDRICH, H.R. SKEGGS, L.D. WRIGHT, K. FOLKERS. β -hydroxy- β -méthyl- δ -valerolactone (divalonic acid) a new biological factor. *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 4499 (1956).
- (13) D. ARIGONI - Zur Biogenese pentazyklischer Triterpene in einer Höheren Pflanze. *Experientia*, **14**, 153 (1958).
- (14) a) A.J. BIRCH, R.W. RICKARDS, H. SMITH and A. HARRIS, W.B. WHALLEY - The biosynthesis of rosenonolactone, a diterpenoid metabolite of "*Trichothecium roseum* Link". *Proc. Chem. Soc.*, 223 (1958).
b) J.J. BRITT, D. ARIGONI - The biogenesis of the diterpene rosenonolactone. *Proc. Chem. Soc.*, 224 (1958).
- (15) A. HARRIS, A. ROBERTSON, W.B. WHALLEY - The chemistry of fungi. Part. XXXI - The structure of rosenolactone. *J. Chem. Soc.*, 1789. (1958).
- (16) a) D.H.R. BARTON, D. ELAD - Colombo Root Bitter Principles. Part. I. The functional groups of columbin. *J. Chem. Soc.*, 2085, 1956.
b) D.H.R. BARTON, D. ELAD - Colombo root bitter principles. Part. II. The constitution of columbin. *J. Chem. Soc.*, 2090 (1956).
c) K.H. OVERTON, N.G. WEIR, A. WYLIE - The stereochemistry of columbin - *Proc. Chem. Soc.*, 211. (1961).
- (17) T.T. TCHEN - Metabolism of sterols, "in metabolic pathways" Vol. I ed. by D.M. GREENBERG ; Academic Press. New-York (1960).
- (18) a) B.E. CROSS, J.F. GROVE, J. MACMILLAN, T.P.C. MULHOLLAND - Gibberellic acid. Part. IV - The structures of gibberic acid and allo-gibberic acid and possible structure for gibberellic acid. *Chem. Ind.*, 954 (1956).
b) J.F. GROVE - The gibberellins. *Quart. reviews*. Vol. XV, n° 1,56 (1961).
- (19) A.J. BIRCH, R.W. RICKARDS, H. SMITH - The biosynthesis of gibberellic acid. *Proc. Chem. Soc.*, 192 (1958).
- (20) D. ARIGONI - Comm. personnelle.
- (21) C. DJERASSI, S. BURSTEIN - Terpenoids XXV. The structure and absolute configuration of iresin. *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 2593 (1958).
- (22) A.L. CAGLIOTTI, H. NAEF, D. ARIGONI, O. JEGER - Zur Kenntnis der Sesquiterpene und Azulene. Über die Inhaltsstoffe der *Asa Foetida* I. Farnesiferol A. *Helv. Chim. Acta*, **41**, 2278 (1958).
- (23) a) M.P. CAVA, B. WEINSTEIN - Structure of Andrographolide. *Chem. Ind.*, 851 (1959).
b) W.R. CHAN, L.J. HAYNES and LE ROY F. JOHNSON - The structure of andrographolide. *Chem. Ind.*, 22 (1960).
- (24) J. PUDLES, A. DIARA, E. LEDERER - Sur la constitution du darutiginol, diterpène-triol-tricyclique. *Bull. Soc. Chim. France*, 693 (1959).
- (25) C. DJERASSI, M. CAIS, L.A. MITSCHER - Terpenoids XXXVII - The structure of the pentacyclic diterpene cafestol. On the absolute configuration of diterpenes and alkaloids of the phyllocladene group. *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 2386 (1959).

- (26) a) J.D. COCKER, T.G. HALSALL and A. BOWERS - The chemistry of gum labdanum Part I. Some acidic constituents. *J. Chem. Soc.*, 4 259 (1956).
 b) J.D. COCKER, T.G. HALSALL - The chemistry of gum labdanum. Part. II - The structure of labdanolic acid. *J. Chem. Soc.*, 4 262 (1956).
- (27) C. DJERASSI - Comm. Personnelle.
- (28) E. LEDERER - Recherches récentes sur les diterpènes et substances apparentées. *Sostanze Naturali*, 117 (1961).
- (29) F.E. KING - G. JONES - The chemistry of extractives from hardwoods. Part. XXI. The structure of eperuic acid. *J. Chem. Soc.*, 658 (1955).
- (30) T. NAKANO, C. DJERASSI - Terpenoids LXVI. Copalic acid. *J. Org. Chem.*, 167 (1961).
- (31) J. HAEUSER, R. LOMBARD - Isolement et structure d'un nouveau diterpène, l'acide daniellique.
 F. LEDERER, G. OURISSON - Stéréochimie de l'acide daniellique. *Tétrahed.*, 4, 205 (1961).
- (32) K.W. GOPINATH, T.R. GOVINDACHARI, T.C. PARTHASARATHY, N. VISWANATHAN - Structure and stereochemistry of polyalthic acid, a new diterpene acid. *Helv. Chim. Acta*, 44, 1 040 (1961).
- (33) F. DOLDER, H. LICHTI, E. MOSETTIG, P. QUITT - The structure and stereochemistry of steviol and isosteviol - *J. Am. Chem. Soc.*, 82, 246 (1960).
- (34) E. MOSETTIG, P. QUITT, U. BEGLINGER, J.A. WATERS, H. VORBRÜGGEN, C. DJERASSI - A direct correlation of the diterpene alkaloids and hydrocarbon of the phyllocladene group. Interconversion of Garryfoline and Steviol. *J. Am. Chem. Soc.*, 83, 3 163 (1961).
- (35) H. VORBRÜGGEN, C. DJERASSI - On the absolute configuration of the diterpene alkaloids, related to Veatchine and Atisine - *Tetradron Lett.*, 3, 119 (1961).
- (36) a) W.J. GENSLER, G.M. SHERMAN - Position of hydroxyl group in Cassaic acid. *Chem. Ind.*, 223 (1959).
 b) W.J. GENSLER, G.M. SHERMAN - Location of ketone and hydroxyl functions of Cassaic acid. *J. Am. Chem. Soc.*, 81, 5 217 (1959).
- (37) T. REICHSTEIN, C.W. SHOPPEE - Chromatography of steroids and other colourless substances by the method of fractional analysis in "chromatographic analysis" *Discour Faraday society.* 7, 305 (1949).
- (38) F.A.H. RICE, A.G. OSLER - Chromatographic purification and serologic studies of a beef heart lecithins. *J. Biol. Chem.*, 189, 115 (1951).
- (39) E. LEDERER, M. LEDERER - Chromatography. A review of principles and applications. Elsevier Publ. C°, Amsterdam (1957).
- (40) O. GLEMSER, G. RIECK, H. LACKNER - Verwendung von Eisenhydroxyd für die Chromatographie mit heißen Lösungsmitteln. *Chem. Ber.*, 662 (1959).
- (41) G. EGLINTON, R.J. HAMILTON - Gas liquid chromatography of natural products and their derivatives. *Chem. and Ind.*, 959 (1959).

- (42) E. CHARGAFF - Über die lipide des Bacillus Calmette-Guérin. *Z. Physiol. Chem.*, 217, 115 (1933).
- (43) P. FLEURY, J. LANGE - Etude de l'action des acides periodiques sur les composés polyhydroxylés. *J. Pharm. Chimique* 17, 1, (1933).
- (44) I. OSTROMISLENSKY - Über eine neue sehr empfindliche Farbenreaktion Auf Athylenbindungen, bsw, auf tautomere Formen. *J. Prakt. Chem.*, 84, 489 (1911).
- (45) C. DJERASSI - Optical rotatory dispersion. Applications to organic chemistry. Ed. by Mc Graw-Hill Book company Inc., 1960, New-York.
- (46) A. STOLL, E. ANGLIKER, F. BARFUSS, F. KUSSMAUL, J. RENZ - Trennung und Bestimmung Herzwirksamer Glycoside und deren Aglycones durch chromatographie an Silicagel. *Helv. Chim. Acta*, 34, 1460 (1951).
- (47) P.R. ENSLIN, S. REHM - Die Enzymatische hydrolyse von Herzgiftglycosiden durch Elaterase. *J. Physiol. Chem.*, 303, 97, (1956).
- (48) P.A. PLATTNER - Deshydrogenation with sulfur, selenium and platinum metals. In "Newer methods of preparative organic chemistry" p. 21. Interscience Publ. Inc. New-York (1948).
- (49) D.H.R. BARTON - The chemistry of the diterpenoids. *Quart. Reviews*, 3, 36 (1949).
- (50) P. de MAYO - The higher terpenoids. Vol. 3, interscience Publ. Inc. New-York (1959).
- (51) HUANG-MINLON - A simple modification of the Wolff-Kishner reduction - *J. Am. Chem. Soc.*, 68, 2 487 (1946).
- (52) a) N.H. CALLOW, R.K. CALLOW, C.W. EMMENS - CLXXXVI - Colorimetric determination of substances containing the grouping - $\text{CH}_2\text{-CO-}$ in urine extracts as an indication of androgen content. *Biol. J.*, 32, 1312 (1938).
- b) I.E. BROADBENT, W. KLYNE - The specificity of the dinitrobenzene reaction for ketosteroids. *Biol. J.*, 56, XXX, (1954).
- (53) R.D. HAWORTH, F.M. BOLAM - Synthesis of Alkylphenanthrenes. Part III, 1:2:7-, 1:3:7-, and 1:6:7-, trimethylphenanthrenes. *J. Chem. Soc.*, 2 248, (1932).
- (54) O. JEGER - Progrès dans la chimie des substances organiques naturelles. 7 - 1-86 (1950).
- (55) R. NOWACK, O. JEGER, L. RUZICKA - Zur Kenntnis der Triterpene. Über die Wasserabspaltung und Verseifungsgeschwindigkeit bei den epimeren lupanolen (2) - *Helv. Chim. Acta*, 32, 323 (1949).
- (56) a) L.F. FIESER and M. FIESER - Natural products related to phenanthrene. Reinhold Publ. Corp., P.273, New-York (1959).
- b) J.B. BREAM, D.C. EATON, H.B. HENBEST - Aspects of stereochemistry. Part IV. The steric requirement for hydrogen-catalyst induced migration of the olefinic double bond. *J. Chem. Soc.*, 1974 (1957).
- (57) O.E. EDWARDS, R. HOWE - The stereochemistry of the pimaric acids *Can. J. of Chem.* 37, 760 (1959).

- (59) R.B. WOODWARD - Structure and absorption spectra of $\alpha\beta$ unsaturated ketones. *J. Am. Chem. Soc.*, **63**, 1123 (1941).
- (60) R.B. WOOWARD - Structure and absorption spectra IV, Further observations on $\alpha\beta$ unsaturated ketones. *J. Amer. Chem. Soc.*, **64**, 76 (1942).
- (61) B. BERTI - Stereochemistry of the halolactonisation reaction. The reaction of cis- and trans stilbene-2-carboxylic acids with halogens. *Tetrahed.*, **4**, 393 (1958).
- (62) C. DJERASSI, J.S. MILLS - Terpenoids XXXII. The structure of the cactus triterpene treleasegenic acid. Ring conformational alterations in a pentacyclic triterpene. *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 1236 (1958).
- (63) P. BLADON, H.B. HENBEST, G.W. WOOD - Studies in the sterol group. Part LV. Ultraviolet absorption spectra of ethylenic centres. *J. Chem. Soc.*, 2737 (1952).
- (64) W.J. HICKINGBOTTOM, D. PETERS, D.G.M. WOOD - Reactions of unsaturated compounds, Part XII. The course of oxidation of olefins by chromic acid. *J. Chem. Soc.*, 1360 (1955).
- (65) D.M. JACKMAN - Applications of Nuclear Magnetic Resonance spectroscopy in Organic Chemistry, Pergamon Press, Londres (1959).
- (66) C. DJERASSI, C.R. SCHOLZ - The Bromination of saturated 3 -ketosteroids with N-bromo-imides, *Experienta*, **3**, 107 (1947).
- (67) D.S. IRVINE, J.A. HENRY, F.S. SPRING - Triterpenoids. Part XXXIII. The constitution of Cycloartenol. *J. Chem. Soc.*, 1316 (1955).
- (68) O.E. EDWARDS, R. HOWE - Pimaric and isopimaric acids. *Chem. Ind.*, 537 (1959).
- (69) G.C. HARRIS, T.F. SANDERSON - Resin Acid. III. The isolation of dextropimaric acid and a new-pimaric-type acid, isodextropimaric acid. *J. Am. Chem. Soc.*, **70**, 2079 (1948).
- (70) A.S. HUSSEY, H.P. LIAO, R.H. BAKER - The stereochemistry of the 10-methyl-2-decalols. *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 4727 (1953).
- (71) M.Z. NAZER, C.H. ISSIDORIDES - Unsaturated bile acid derivatives. II. Desulfurisations with Raney nickel. *J. Org. Chem.*, 839 (1961).
- (72) P. LASZLO (Diplôme d'Etudes Supérieures) Paris 1961.
- (73) a) R.E. IRELAND, P.W. SCHIESS - The synthesis of dl-sandaracopimaradiene, dl-pimaradiene and some observations on the structure of rimuene. *Tetrahedron Lett.*, n° 25, 37 (1960).
b) G.W. MILNE, H. SMITH - Stereochemistry of pimaric and isopimaric acid. *Chem. Ind.*, 1307 (1961).
- (74) A.R.H. COLE, D.W. THORNTON - Infrared spectra of natural products Part VII. The identification and location of Ethylenic double bonds in pentacyclic triterpenoids. *J. Chem. Soc.*, 1332 (1957).
- (75) D.H.R. BARTON - The application of the method of molecular rotation differences to Steroids. Part I. Naturally occurring sterols and their simple derivatives. *J. Chem. Soc.*, 813 (1945).

- (76) M.T. BOGERT, T. HASSELSTROM - The action of ultraviolet light on terpenes. I. The action on citronellal. J. Am. Chem. Soc., **52**, 4 093 (1930).
- (77) E. EARL ROYALS - Cyclisation of pseudo-ionone by acidic reagents. Ind. Eng. Chem., **38**, 546 (1946).
- (78) C. ASSELINEAU, S. BORY, M. FETIZON, P. LASZLO - Sur la stéréochimie de la chaîne latérale de quelques esters diterpéniques. Bull. Soc. Ch. France, 1429 (1961).
- (79) J.A. POPLE, W.G. SCHNEIDER, H.J. BERNSTEIN - High resolution nuclear magnetic resonance, Mc Graw-Hill Book Company, 1959.
- (80) C.DJERASSI, O.HALPERN, V. HALPERN, B. RINIKER - Optical rotatory dispersion studies. XVII. Detection of conformational alterations. Effects of Alkyl groups and double bonds in polycyclic systems. J. Am. Chem. Soc., **80**, 4001 (1958).
- (81) R.HANNA, J. LEVISALLES, G. OURISSON - Stéréochimie des onocéranes. Remarques sur la dispersion rotatoire des cétones triterpéniques. Bull. Soc. Chim. France, 1938 (1960).
- (82) W. KLYNE - Optical rotatory dispersion and the study of organic structures. "Advances in Organic Chemistry", **1**, 239 (1960) Interscience Publ. Inc. New-York.
- (83) E. WENKERT - The stereochemistry of Rimuene. J. Am. Chem. Soc., **83**, 998 (1961).
- (84) R.F. CHURCH, R.E. IRELAND - The synthesis of the dl - 9 -isopimaradienes and the revision, of the structure of isopimaric acid and rimuene. Tetrahed. Lett., 493, 1961.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
INTRODUCTION	4
GENERALITES SUR LES DITERPENES	7
TECHNIQUES UTILISEES	12
 <u>EXPOSE DE NOS PROPRES TRAVAUX : PARTIE THEORIQUE</u>	
CHAPITRE I - STRUCTURE DU DARUTOSIDE	17
CHAPITRE II - IDENTIFICATION DU D-GLUCOSE	18
CHAPITRE III - ETUDE DU DARUTIGENOL	19
Nature des atomes d'oxygène du darutigénol	19
Squelette carboné du darutigénol	19
Mise en évidence d'une chaîne latérale	21
Nature et position de la double liaison	23
Présence du méthyle et de la chaîne latérale en 13	27
Présence du méthyle en 10	28
CHAPITRE IV - PREPARATION DU NOR-PIMARENE ENANTIOME- RE DU NOR-DARUTENE	31
CHAPITRE V - STEREOCHIMIE DU DARUTIGENOL	33
CHAPITRE VI - EMLACEMENT DU GLUCOSE	35
CHAPITRE VII - ISODARUTIGENOLS B ET C	36
CHAPITRE VIII - ISODARUTIGENOL-C	37
Présence d'un groupement glycol 1,2	37
Nature et position de la double liaison	38
CHAPITRE IX - ISODARUTIGENOL-B	41
Spectre infrarouge	41
Spectre de résonance magnétique nucléaire	41
Formations de lactones	42

<u>PARTIE EXPERIMENTALE</u>	Pages
CHAPITRE I - DARUTOSIDE	45
Extraction	45
Hexacétate de darutoside	47
Epoxy-hexacétate	47
Hydrolyse enzymatique	47
CHAPITRE II - IDENTIFICATION DU D-GLUCOSE	47
CHAPITRE III - DARUTIGENOL	49
Benzoate, acétate	49
Penta hydroxy darutigénol	50
Déshydrogénation: identification du 1,7, diméthyl phénanthrène	50
Oxydation périodique	51
<u>Dérivés nor</u> : nor-alcool, nor-cétone	51
Méthyl carbinol	53
Déshydrogénation : identification du 1,2,7 triméthyl phénan-	
thrène	54
Transposition retro-pinacolique	54
Acide et lactones : nor-hydroxy-acide	55
Acétyl-bromo- γ -lactone	56
Acétyl-céto- γ -lactone, saponification	57
Acétyl- γ -lactone, essai d'épimérisation	57
Céto- γ - lactone $\alpha\beta$ insaturée, essai de rebromuration	58
CHAPITRE IV - PREPARATION DES HYDROCARBURES NOR-DA-	
RUTENE ET NOR-PIMARENE	59
Nor- darutène	59
Acide dihydro-pimarique	59
Nor-aldéhydo acide pimarique	60
Nor-acide	60
Nor-alcool, tosylate, ether thio benzylique	61
Nor-pimarène : comparaison du nor-pimarène et du nor-	
darutène	61
Nor darutane-diol, nor-pimarane-diol	62
CHAPITRE V - EMBLACEMENT DU GLUCOSE	64
Ditrytyl darutoside	64
CHAPITRE VI - OBTENTION DES ISODARUTIGENOLS B ET C ..	65
Hydrolyse acide du darutoside	65
Interconversion isodarutigénol-B, isodarutigénol-C	66
Oxydation périodique des isodarutigénols B et C	67
Triacétate d'isodarutigénol-C, epoxy-triacétate	68
Oxydation chromique du triacétate d'isodarutigénol-C, réoxy-	
dation	69
Diacétate d'isodarutigénol-B	69
Céto- γ -lactone	70
Acétyl- γ - lactone	70
Triol, diacétate du triol	71

	Pages
RESUME	73
EXPOSE DE QUELQUES RESULTATS OBTENUS AU COURS DE NOTRE ETUDE	74
BIBLIOGRAPHIE	77

IMP. LOUIS-JEAN — GAP

Dépôt légal n° 95 — 1962

DEUXIEME THESE

Propositions données par la Faculté

"PHOSPHATES D'ENOLS"

Vu et approuvé :
Paris, le 5 Avril 1962
Le Doyen de la Faculté des Sciences,
Marc ZAMANSKY

Vu
et Permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie
de Paris
Jean ROCHE

